

# P Y R O N O - C H I N O X A L I N E

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Bachmann

aus Hannover

Berlin 1969



# P Y R O N O - C H I N O X A L I N E

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Bachmann

aus Hannover

Berlin 1969



Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen  
Fakultät der Freien Universität Berlin als  
Dissertation angenommen am: 13.5.1969

Tag der mündlichen Prüfung: 30.6.1969

Tag der Promotion: 29. SEP. 1969

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr.-Ing. G. Manecke

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von  
Herrn Prof. Dr. F. Eiden  
geleiteten Pharmazeutischen Institut der  
Freien Universität Berlin auf Anregung und  
unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.  
Für seine großzügige und wohlwollende För-  
derung bei der Durchführung dieser Arbeit  
möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.  
Herrn Dr. H. Müller, jetzt in Fa. E. Merck  
AG Darmstadt, möchte ich für eine Reihe  
wertvoller Anregungen meinen besonderen  
Dank aussprechen.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

|     |                                |    |
|-----|--------------------------------|----|
| 1.  | Einleitung                     | 1  |
| 2.  | Die Bedeutung der Kunst        | 2  |
| 3.  | Die Kunst der Antike           | 3  |
| 4.  | Die Kunst des Mittelalters     | 4  |
| 5.  | Die Kunst der Renaissance      | 5  |
| 6.  | Die Kunst des Barock           | 6  |
| 7.  | Die Kunst des 18. Jahrhunderts | 7  |
| 8.  | Die Kunst des 19. Jahrhunderts | 8  |
| 9.  | Die Kunst des 20. Jahrhunderts | 9  |
| 10. | Die Kunst der Gegenwart        | 10 |
| 11. | Die Kunst der Zukunft          | 11 |
| 12. | Die Kunst der Vergangenheit    | 12 |
| 13. | Die Kunst der Gegenwart        | 13 |
| 14. | Die Kunst der Zukunft          | 14 |
| 15. | Die Kunst der Vergangenheit    | 15 |
| 16. | Die Kunst der Gegenwart        | 16 |
| 17. | Die Kunst der Zukunft          | 17 |
| 18. | Die Kunst der Vergangenheit    | 18 |
| 19. | Die Kunst der Gegenwart        | 19 |
| 20. | Die Kunst der Zukunft          | 20 |
| 21. | Die Kunst der Vergangenheit    | 21 |
| 22. | Die Kunst der Gegenwart        | 22 |
| 23. | Die Kunst der Zukunft          | 23 |
| 24. | Die Kunst der Vergangenheit    | 24 |
| 25. | Die Kunst der Gegenwart        | 25 |
| 26. | Die Kunst der Zukunft          | 26 |
| 27. | Die Kunst der Vergangenheit    | 27 |
| 28. | Die Kunst der Gegenwart        | 28 |
| 29. | Die Kunst der Zukunft          | 29 |
| 30. | Die Kunst der Vergangenheit    | 30 |
| 31. | Die Kunst der Gegenwart        | 31 |
| 32. | Die Kunst der Zukunft          | 32 |
| 33. | Die Kunst der Vergangenheit    | 33 |
| 34. | Die Kunst der Gegenwart        | 34 |
| 35. | Die Kunst der Zukunft          | 35 |
| 36. | Die Kunst der Vergangenheit    | 36 |
| 37. | Die Kunst der Gegenwart        | 37 |
| 38. | Die Kunst der Zukunft          | 38 |
| 39. | Die Kunst der Vergangenheit    | 39 |
| 40. | Die Kunst der Gegenwart        | 40 |
| 41. | Die Kunst der Zukunft          | 41 |
| 42. | Die Kunst der Vergangenheit    | 42 |
| 43. | Die Kunst der Gegenwart        | 43 |
| 44. | Die Kunst der Zukunft          | 44 |
| 45. | Die Kunst der Vergangenheit    | 45 |
| 46. | Die Kunst der Gegenwart        | 46 |
| 47. | Die Kunst der Zukunft          | 47 |
| 48. | Die Kunst der Vergangenheit    | 48 |
| 49. | Die Kunst der Gegenwart        | 49 |
| 50. | Die Kunst der Zukunft          | 50 |

Meiner Frau gewidmet



## Inhalt

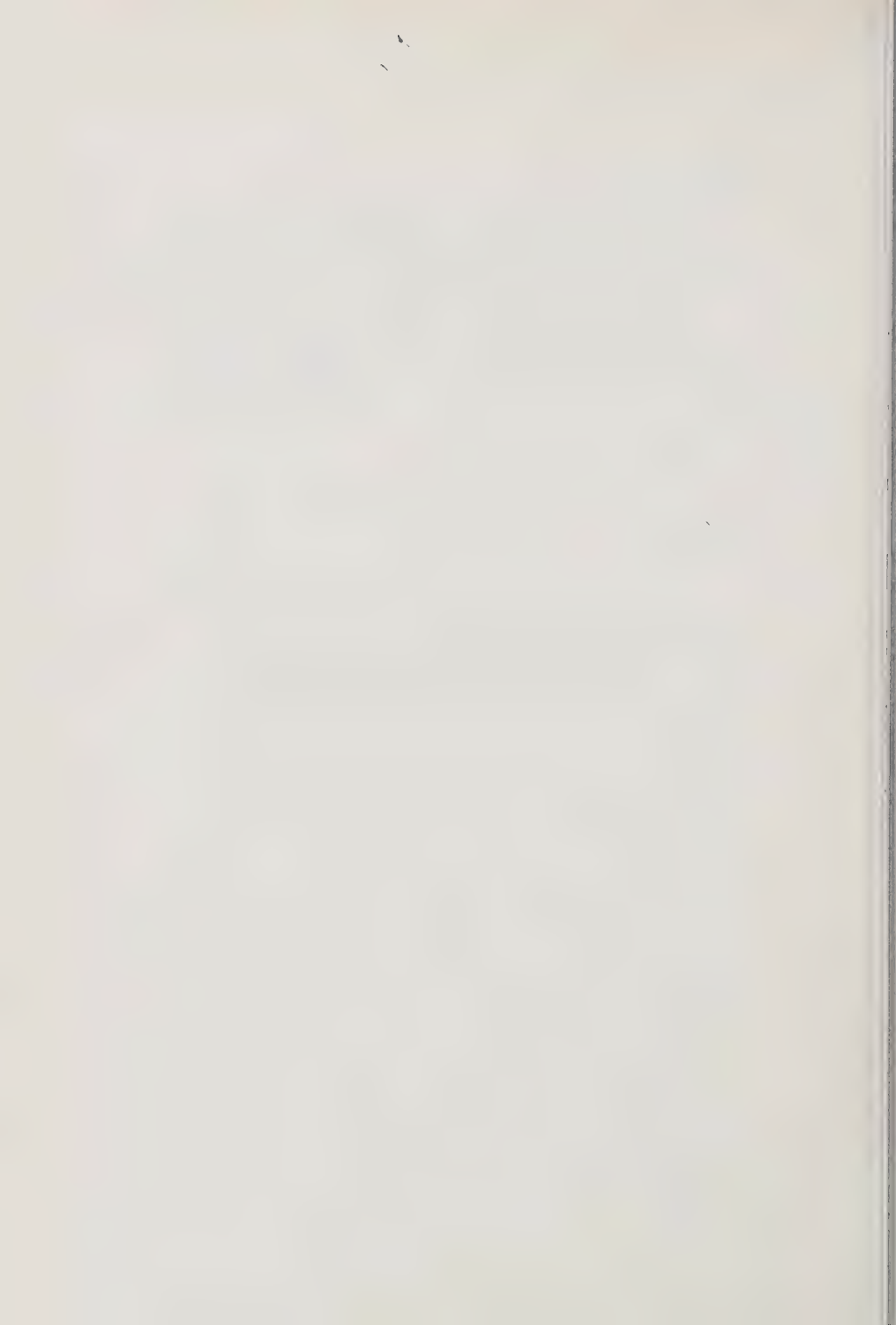
|                                                                                                                                               | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Theoretischer Teil                                                                                                                         |       |
| 1. Einleitung                                                                                                                                 |       |
| 1.1. Übersicht über die bisher bekannten<br>Pyrono[b]chinoxaline                                                                              |       |
| 1.1.1. 1-Pyrono[3,4-b]chinoxaline                                                                                                             | 1     |
| 1.1.2. 4-Pyrono[2,3-b]chinoxaline                                                                                                             |       |
| 1.2. Übersicht über frühere Untersuchungen an<br>PERATONERS Pyrono-chinoxalin-carbonsäure                                                     |       |
| 1.2.1. Darstellung nach PERATONER                                                                                                             | 4     |
| 1.2.2. Optische Eigenschaften                                                                                                                 | 8     |
| 1.2.3. Alkoholytische Aufspaltung                                                                                                             | 11    |
| 1.2.4. Optische Eigenschaften der Alkoholyseprodukte                                                                                          | 12    |
| 2. Versuche zur Synthese von Pyrono[b]chinoxalin-<br>Derivaten                                                                                |       |
| 2.1.1. Strukturbeweis von PERATONERS Pyrono-chinoxalin-<br>carbonsäure als 1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-<br>carbonsäure durch Synthese         | 18    |
| 2.1.2. Umsetzung von $\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-<br>brenztraubensäureaethylester mit Hydrazin-<br>Derivaten und primären Aminen | 21    |
| 2.2. Versuche zur Synthese von 4-Pyrono[2,3-b]<br>chinoxalin-Derivaten                                                                        | 30    |
| 2.2.1. Syntheserversuche, ausgehend von 2-Aethoxy-3-<br>acetyl-chinoxalin                                                                     |       |
| 2.2.1.1. Versuche zur Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetyl-<br>chinoxalin, ausgehend von 2-Aethoxy-3-methyl-<br>chinoxalin                      | 31    |
| 2.2.1.2. Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin,<br>ausgehend von 2-Aethoxy-3-äthyl-chinoxalin                                         | 36    |
| 2.2.1.3. Versuche zur C-Acylierung von 2-Aethoxy-3-<br>acetyl-chinoxalin                                                                      | 55    |
| 2.2.2. Versuche zur Synthese von 4-Pyrono[2,3-b]chin-<br>oxalin-Derivaten, ausgehend von 2-Aethoxy-<br>chinoxalin-3-carbonsäureaethylester    |       |
| 2.2.2.1. Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chin-<br>oxalin                                                                              | 56    |

|          |                                                                                  |    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2.2. | Cyclisierungsversuche an 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin                      | 65 |
| 2.2.2.3. | Umsetzungen an den Carbonyl-Gruppen des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins      | 67 |
| 2.2.2.4. | Umsetzung an der aktiven Methylen-Gruppe des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins | 81 |
| 3.       | Zusammenfassung                                                                  | 94 |
| II.      | Experimenteller Teil                                                             | 95 |

---

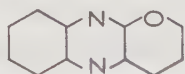
THEORETISCHER TEIL

---

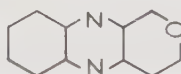


## 1. Einleitung

Durch Verknüpfung eines Pyranringes mit einem Chinoxalinsystem in 2,3-Stellung (b-Seite) ergeben sich formal zwei Ringsysteme, die sich durch die Lage des Sauerstoffatoms unterscheiden, nämlich das Pyrano[2,3-b]chinoxalin und das Pyrano[3,4-b]chinoxalin.



PYRANO [ 2,3-b ] CHINOXALIN



PYRANO [ 3,4-b ] CHINOXALIN

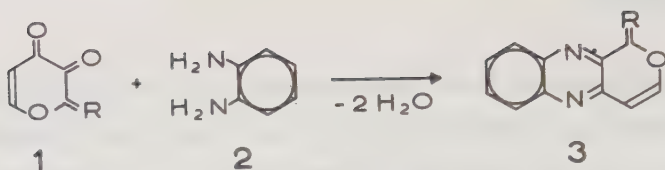
Verbindungen, die sich von diesen beiden Ringsystemen ableiten, beschreibt erstmals der italienische Chemiker PERATONER<sup>1)</sup> in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1911, in der er das Reaktionsverhalten von Hydroxy-4-pyronen untersucht. Beide Ringsysteme sind nach Angaben PERATONERS durch Umsetzung von Derivaten des 3-Hydroxy-4-pyrons mit o-Phenylendiamin zugänglich.

### 1.1. Übersicht über die bisher bekannten Pyrono[b]chinoxaline

#### 1.1.1. Pyrono[3,4-b]chinoxaline

Derivate des Pyrono[3,4-b]chinoxalins konnte PERATONER in glatter Reaktion bei der Umsetzung von 2-disubstituierten Pyrokomensäure-Derivaten mit o-Phenylendiamin gewinnen. So erhielt er bei der Umsetzung von 2-Isonitroso-pyrokensäure (1a) mit o-Phenylendiamin (2) das 1-Isonitroso-pyrano[3,4-b]chinoxalin (3a) und bei der Umsetzung von 2-Phenylhydrazono-pyrokensäure (1b) entsprechend das 1-Phenylhydrazono-pyrano[3,4-b]chinoxalin (3b) :

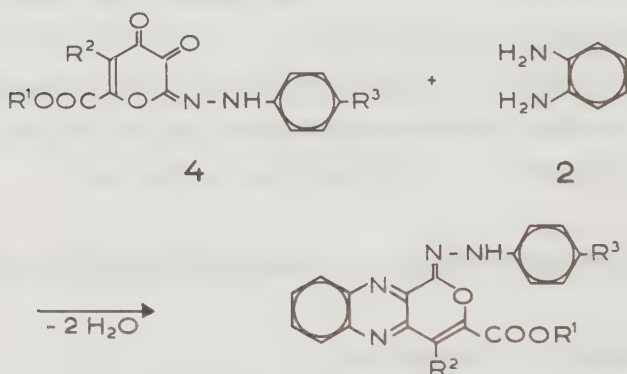
1) A.Peratoner u. Mitarbeiter, Gazz. chim. ital. 41, II, 619 (1911)



a) R = NOH

b) R = N-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

In neuerer Zeit ist diese Reaktion von GARKUSHA und Mitarbeitern<sup>2)</sup> auf 2-disubstituierte Komensäure-Derivate ausgedehnt worden. Die russischen Autoren geben hierzu die folgende Reaktionsgleichung an :



a) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H

b) R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H

c) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = NH-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = H

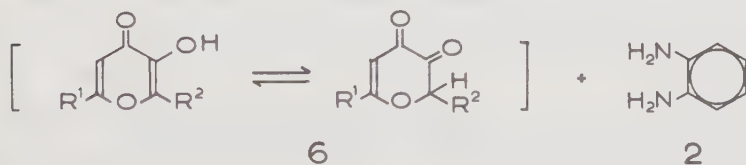
d) R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>

Sämtliche oben angegebenen Reaktionen verlaufen zwar rasch und unter milden Bedingungen sowie mit guten Ausbeuten an Rohprodukt,

2) G.A.Garkusha, J. allg. Chem. (russ.) 23, 1578 (1953) und G.A.Garkusha u. N.A.Kurakina, Chim. gëterocikličeskich Soedinenij 3, 416 (1967)

jedoch wurden die so erhaltenen Verbindungen sowohl von PERATONER als auch von GARKUSHA als hochschmelzende, schwerlösliche und schlecht zu reinigende Substanzen beschrieben, deren Analysen nur angenähert mit den berechneten Werten übereinstimmen.

Der glatte Verlauf der Umsetzung von 2-disubstituierten Derivaten der Pyrokomensäure bzw. der Komensäure hängt offensichtlich damit zusammen, daß diese Verbindungen in der  $\alpha$ -Dicarbonylstruktur vorliegen. Unsubstituierte und 2-monosubstituierte Derivate der Pyrokomensäure bzw. Komensäure reagieren nach den Befunden von MÜLLER<sup>3)</sup> unter vergleichbaren Bedingungen nicht mit o-Phenylendiamin. Unter energischeren Bedingungen, - bei längerem Erhitzen und in Gegenwart von Katalysatoren -, werden Substanzgemische erhalten, die zwar durch fraktionierte Kristallisation auftrennbar sind, deren Strukturen jedoch noch nicht aufgeklärt werden konnten; jedenfalls sind auf Grund der Analysen keine einfachen Pyrano[3,4-b]chinoxaline entstanden.



a)  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$

b)  $\text{R}^1 = \text{COOH}, \text{R}^2 = \text{H}$

c)  $\text{R}^1 = \text{COOH}, \text{R}^2 = \text{Br}$

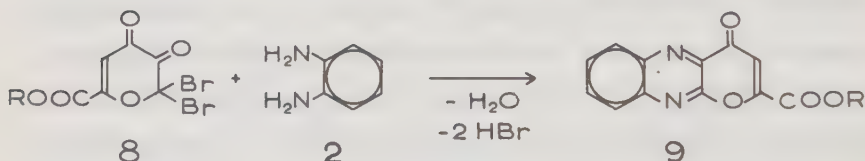
d)  $\text{R}^1 = \text{COOH}, \text{R}^2 = \text{OH}$

e)  $\text{R}^1 = \text{COOH}, \text{R}^2 = \text{COOH}$

3) H. Müller, Dissertation Marburg/L. 1966

### 1.1.2. Pyrono[2,3-b]chinoxaline

Die einzige Verbindung mit dem Charakter eines Pyrono[2,3-b]chinoxalins, die bisher beschrieben worden ist, ist die ebenfalls von PERATONER dargestellte und so formulierte 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-2-carbonsäure (9a). Nach seinen Angaben entsteht diese Verbindung bei der Umsetzung von Dibromkomensäure (8a) mit o-Phenylendiamin (2). MÜLLER konnte die Reaktion auf die korrespondierenden Ester 9b und 9c ausdehnen, jedoch ordnete er den erhaltenen Verbindungen keine endgültigen Strukturformeln zu.



a) R = H

b) R = CH<sub>3</sub>

c) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Die PERATONERSche Formulierung erschien aus Gründen, die ich im folgenden Abschnitt darlegen werde, zweifelhaft.

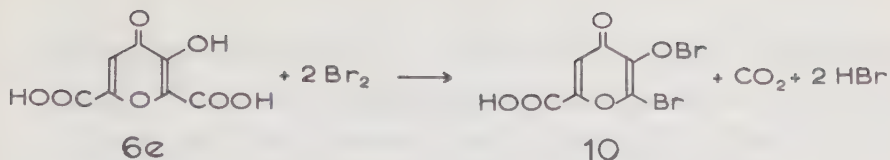
### 1.2. Übersicht über frühere Untersuchungen an PERATONERS

#### Pyrono-chinoxalin-carbonsäure

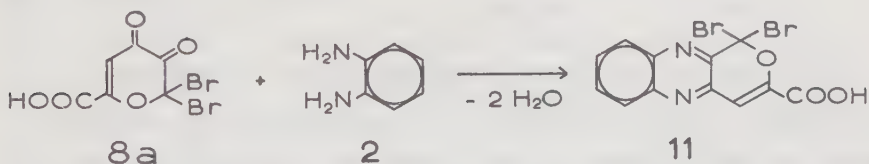
##### 1.2.1. Darstellung nach PERATONER

Die zur Darstellung der PERATONERSchen Pyrono-chinoxalin-carbonsäure verwendete Dibromkomensäure (8a) wurde erstmalig von MENNEL<sup>4)</sup> im Jahre 1882 durch Einwirkung von Brom auf Mekonsäure (6e) dargestellt.

4) E. Menzel, J. prakt. Chem. (2) 26, 449 (1882)



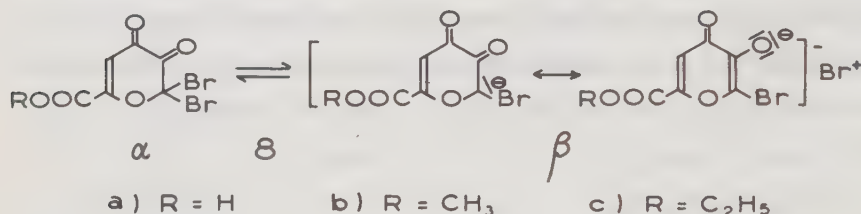
MENNEL bezeichnete diese Verbindung, entsprechend der oben wiedergegebenen Formulierung, als Bromoxyl-bromkomensäure (10), da sie aus Kaliumjodid Jod freisetzte. Dieser Auffassung widersprach PERATONER, der die Verbindung mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid in wässriger Lösung glatt zu einem Chinoxalin umsetzen konnte. Eine solche Umsetzung war nach Ansicht PERATONERS nur erklärlich, wenn man die Struktur der Dibromkomensäure nach 8a formuliert.



Entgegen der obenstehenden, zu erwartenden Reaktionsgleichung zeigte sich jedoch, daß das erhaltene Endprodukt bromfrei war. Darüber hinaus konnte PERATONER das gesamte Brom als Bromid in der Reaktionslösung nachweisen. Deshalb deutete er den Reaktionsablauf nunmehr mit einem Angriff des o-Phenylendiamins auf die Substituenten in der 2- und 3-Stellung der Komensäure (siehe S. 4) und formulierte das erhaltene Reaktionsprodukt als 4-Pyrano[2,3-b]chinoxalin-2-carbonsäure (9a).

Die Struktur der Dibromkomensäure konnte bis heute nicht verbindlich geklärt werden. Die Schwierigkeiten der Strukturaufklärung, die mit Hilfe von spektroskopischen Methoden leicht möglich sein müßte, bestehen darin, daß die Substanz, entgegen den

MENNELschen Angaben, nicht als kristallisierbare Verbindung gereinigt werden kann, sondern, wie PERATONER und später MÜLLER feststellten, als öliges und leicht zersetzliches Rohprodukt anfällt, das neben Dibromkomensäure auch stets Monobromkomensäure enthält. In Anlehnung an die Formulierung von Tribromphenolbrom durch Fresenius<sup>5)</sup> schlug MÜLLER folgende Formulierung der Dibromkomensäure vor :



Danach sollte  $8\alpha$  bzw.  $\beta$  mit o-Phenylendiamin im Sinne der HINSBERGschen Chinoxalinsynthese<sup>6)</sup> reagieren, d.h. mit zwei benachbarten Carbonylgruppen. Aus diesem Grunde zog MÜLLER, der die PERATONERSche Vorschrift nachgearbeitet hat, einen Angriff des o-Phenylendiamins auf die beiden benachbarten Ketogruppen in Erwägung. Für den vollständigen Reaktionsablauf müßte entweder die Dibromkomensäure (8) zur 2-Oxo-komensäure (12) oder die 1-Dibrom-pyrano[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure (11) zur 1-Pyrano[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure (13) hydrolysiert werden :

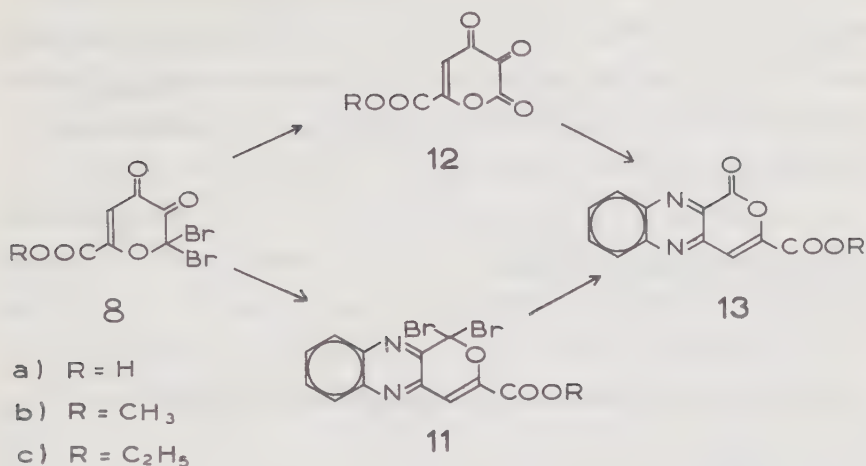
5) Ph.Fresenius, Angew. Chemie 64, 470 (1952)

6) O.Hinsberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 318 (1884);

zusammenfassende Darstellungen bei :

Y.T.Pratt, The Quinoxalines, in : R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, New York 1957, Vol.6, S.455-495

G.R.Ramage and J.K.Landquist, Quinoxalines, in : E.H.Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1959, Vol. IV, Part B, Heterocyclic Compounds, XV 3c, S.1345-1371



Auch bei dieser Reaktion könnte ein Derivat des 4-Pyrono[3,4-b]chinoxalins entstanden sein.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich also, daß für die aus Dibromkomensäure und o-Phenylendiamin erhaltene Verbindung zwei Strukturen formuliert werden können, nämlich 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-2-carbonsäure (9a) und 1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure (13a).



Das nach der Vorschrift von PERATONER erhaltene Rohprodukt ist ein rotbraun gefärbtes, amorphes Pulver, das aus den üblichen Laborsolventien nicht umkristallisiert werden kann. Eine teilweise Reinigung gelang MÜLLER durch Umfällung aus 20proz. Soda-lösung mit verdünnter Salzsäure, wobei schließlich eine amorphe

gelbe Substanz erhalten wurde. Ein analysenreines Produkt wurde jedoch auf diesem Wege nicht gewonnen. Besser lösliche Substanzen fand MÜLLER im Methyl- und Äthylester (9 oder 13, b und c), die durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid in analysenreiner Form gewonnen werden konnten.

### 1.2.2. Optische Eigenschaften

Die UV-Spektren der beiden gelben Ester (9 oder 13, b und c) (Abb.1) sind durch identischen Kurvenverlauf gekennzeichnet.

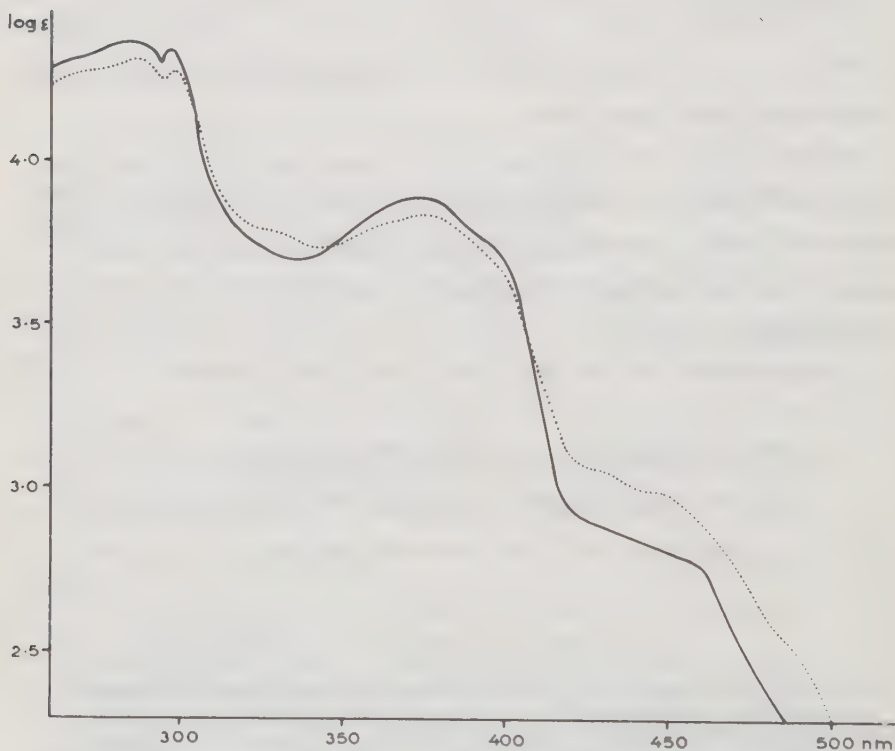


Abb.1 UV-Spektrum der Pyrono-chinoxalin-carbonsäureester (9 oder 13, b und c), gemessen in DMFA  
(— Methylester, ..... Äthylester)

Die Maxima liegen übereinstimmend bei 375 und 286 nm, Vorbanden erscheinen im Bereich um 440 sowie bei 298 nm.

In den IR-Spektren der beiden Ester (9 oder 13, b und c) treten bei 1610/cm sowie im Bereich zwischen 1640 und 1650/cm je zwei scharfe Banden auf, die nicht die Intensität von Carbonylbanden besitzen. Sie sind vermutlich C=C- und C=N-Schwingungen zuzuordnen. Im Carbonylbereich oberhalb von 1700/cm zeigt der Methylester

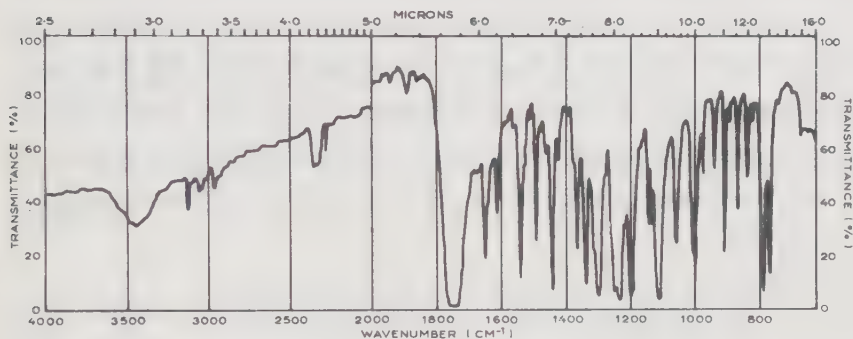


Abb.2 IR-Spektrum des Pyrono-chinoxalin-carbonsäuremethylesters (9 oder 13, b), gemessen in KBr

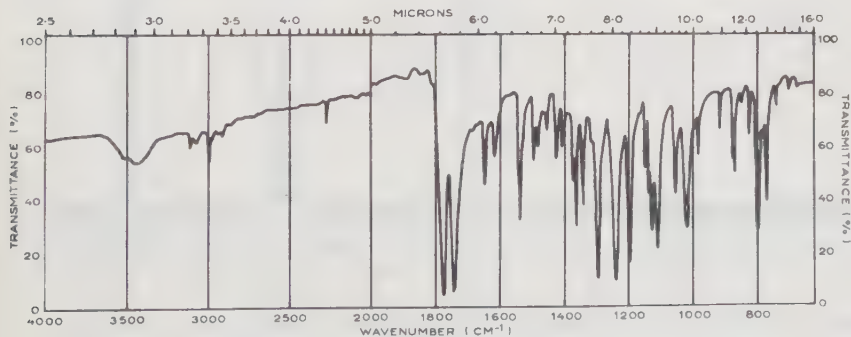


Abb.3 IR-Spektrum des Pyrono-chinoxalin-carbonsäureäthylesters (9 oder 13, c), gemessen in KBr

eine breite Bande zwischen 1733 und 1764/cm (Abb.2). Diese Bande erscheint im Spektrum des Aethylesters (Abb.3) in Gestalt von zwei scharfen Banden bei 1738 und 1770/cm, die dem Ester- und Pyron-Carbonyl zuzuordnen sein dürften. Die hohe Frequenz der Absorption des Pyron-Carbonyls legt eine Formulierung der Verbindung als 2-Pyron nach 13 nahe. 4-Pyrone absorbieren als ungesättigte Ketone normalerweise im Bereich um 1650/cm <sup>7)</sup>).

Das NMR-Spektrum des Aethylesters (9 oder 13, c) (Abb.4) zeigt Signale für eine Aethoxyl-Gruppe bei 1,60 (a) und 4,68 ppm (b). Das Multiplett zwischen 8,0 und 8,7 ppm (c) enthält die Signale der vier aromatischen Protonen sowie das Signal der endocyclischen Methin-Gruppe des Pyronringes. Eine Entscheidung zwischen den beiden Formulierungen 9 oder 13 ist mit Hilfe des NMR-Spektrums nicht möglich.

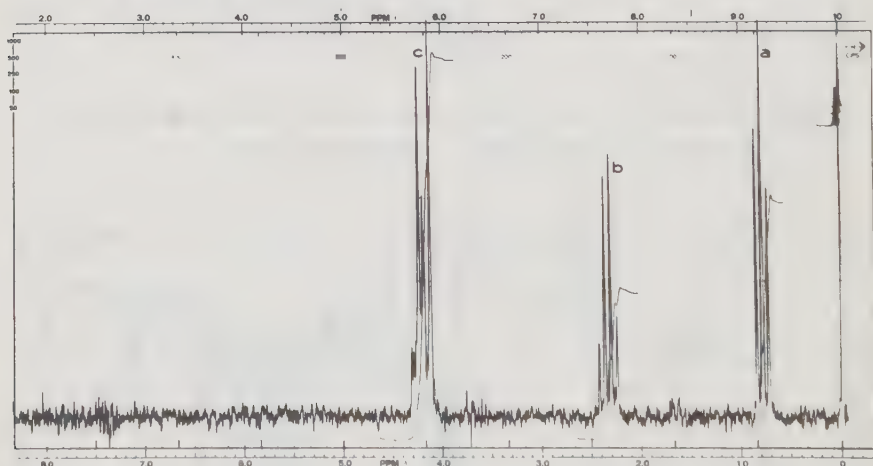
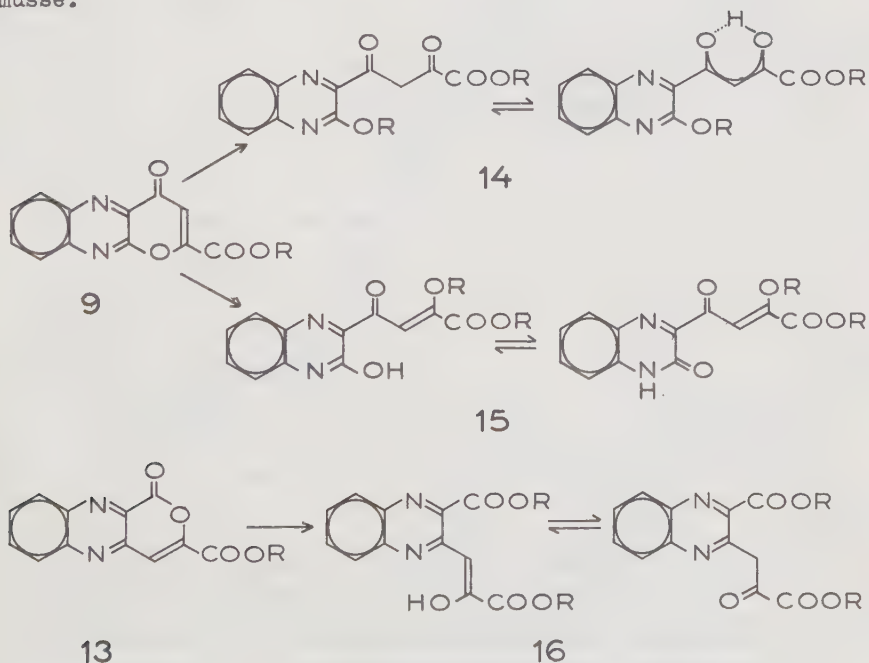


Abb.4 NMR-Spektrum des Pyrono-chinoxalin-carbonsäureaethyl-  
esters (9 oder 13, c), gemessen in  $\text{CF}_3\text{COOD}$   
(Reg.-Ber. 1000 cps)

7) J.H.Looker u. W.W.Hannemann, J. org. Chemistry 27, 381 (1962)

### 1.2.3. Alkoholytische Aufspaltung

Bei dem Versuch, die nicht zu reinigende PERATONERSche Pyrono-chinoxalin-carbonsäure (9 oder 13, a) durch Reaktion mit Alkoholen in Gegenwart von Säure zu verestern, erhielt MÜLLER an Stelle der erwarteten gelben Ester orange bis rot gefärbte Verbindungen. Die Analysen dieser Substanzen zeigten, daß ein Äquivalent der Carbonsäure mit zwei Äquivalenten Alkohol unter Austritt von einem Äquivalent Wasser reagiert hatte. Die gleichen Produkte wurden erhalten, wenn die Pyrono-chinoxalin-carbonsäureester (9 oder 13, b u. c) mit dem zugehörigen Alkohol in Gegenwart von Säure erhitzt wurden. Diese Beobachtung führte MÜLLER zu dem Schluß, daß der Pyronring der Verbindungen unter alkoholytischer Aufspaltung reagiert haben müsse.



b)  $R = CH_3$     c)  $R = C_2H_5$     d)  $R = CH(CH_3)_2$

Ausgehend von den alternativen Strukturen der PERATONERSchen Pyrono-chinoxalin-carbonsäure (9 oder 13) kamen für die Alkoholyseprodukte die Strukturformeln 14,15 oder 16 in Frage.

Die alkoholytische Aufspaltung ist, wie MÜLLER zeigen konnte, reversibel. Beim vorsichtigen Erhitzen der Substanzen spaltet der angelagerte Alkohol wieder ab unter Bildung der gelben Ester.

#### 1.2.4. Optische Eigenschaften der Alkoholyseprodukte

Die UV-Spektren der drei von MÜLLER dargestellten Alkoholyseprodukte (14,15 oder 16; a,b und c) (Abb.5) zeigen wiederum identischen Kurvenverlauf.

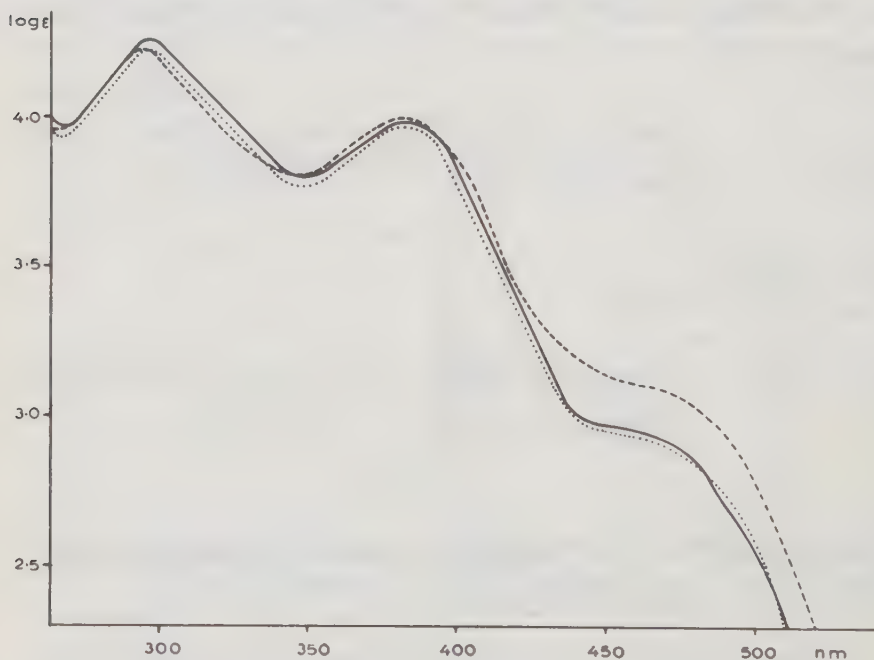


Abb.5 UV-Spektren der Alkoholyseprodukte (14,15 oder 16; a,b und c), gemessen in n-Hexan (— Methyl-Derivat, ..... Äthyl-Derivat, ----- Isopropyl-Derivat)

Die Maxima liegen übereinstimmend bei 383 und zwischen 294 und 297 nm. Im Bereich um 460 nm tritt in allen drei Spektren eine Vorbanke auf. Die Farbigkeit der Verbindungen läßt sich aus jeder der drei alternativen Strukturen mit einer überwiegenden Enolisierung erklären.

Die IR-Spektren der Alkoholyseprodukte (14 ,15 oder 16 ;a und b) (Abb.6 und 7 sowie 8 und 9) zeigen übereinstimmende Absorptionen im Bereich zwischen 1610 und 1630/cm, die als C=C- und C=N-Schwingungen gedeutet werden müssen.

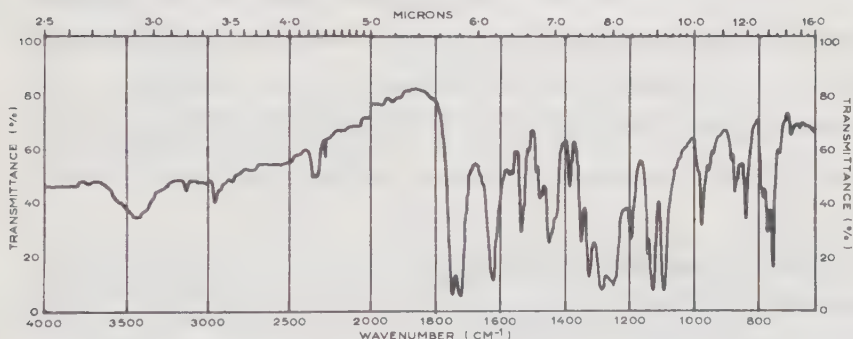


Abb.6 IR-Spektrum des Methyl-Derivates (14 ,15 oder 16 ; a),  
gemessen in KBr

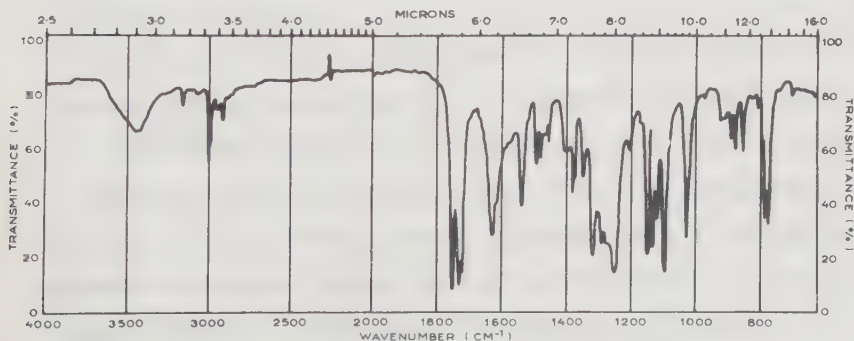


Abb.7 IR-Spektrum des Aethyl-Derivates (14 ,15 oder 16 ; b),  
gemessen in KBr

Im KBr-Spektrum des Methyl-Derivates (Abb.6) treten zwei Carbonylbanden auf, und zwar eine breite um 1721 und eine scharfe bei 1747/cm. Der breiten Bande bei 1721/cm entsprechen im KBr-Spektrum des Aethyl-Derivates (Abb.7) zwei scharfe Banden bei 1717 und 1726/cm. Es treten hier also drei Carbonyl-Absorptionen auf, was der Anzahl an tatsächlich vorhandenen Carbonyl-Gruppen entspricht. Während die Bande bei 1747/cm einer Estercarbonyl-Gruppe zugeordnet werden muß, können die Banden bei 1717 und 1726/cm sowohl durch Ester- als auch durch Keton-Carbonyle hervorgerufen sein. Eine Säureamid-Bande, wie sie bei Formulierung der Verbindungen als Chinoxalone nach 15 auftreten sollte, erscheint demgegenüber nicht. Eine solche Bande tritt jedoch bei allen von mir untersuchten Chinoxalonen im Bereich zwischen 1640 und 1690/cm auf.

Eine auffällige Veränderung der Absorption im Carbonylbereich beobachtet man, wenn die IR-Absorption der Verbindungen in Chloroform gemessen wird (Abb.8 und 9). Hier tritt nämlich nur noch eine Carbonylbande bei 1736/cm auf. MÜLLER erklärte diese Veränderung mit der Zerstörung von Wasserstoffbrücken-Bindungen. Eine zusätzliche Erklärung liefert möglicherweise das NMR-Spektrum des Aethyl-Derivates (siehe Abb.10), welches zeigt, daß diese Verbindung in Chloroform vollständig enolisiert vorliegt. Bei vollständiger Enolisierung sollten nur noch zwei Carbonyl-absorptionen auftreten, und zwar entweder ein Ester- und ein Keton-Carbonyl bei Formulierung nach 14 und 15 oder zwei Ester-Carbonyle bei Formulierung nach 16. Da das Zusammenfallen eines Ester- und eines Keton-Carbonyls bei 1736/cm so gut wie ausgeschlossen ist, verbleibt als wahrscheinlichste Formulierung die

nach 16. Beide Ester-Carbonyle würden dann in Chloroform übereinstimmend bei 1736/cm absorbieren.

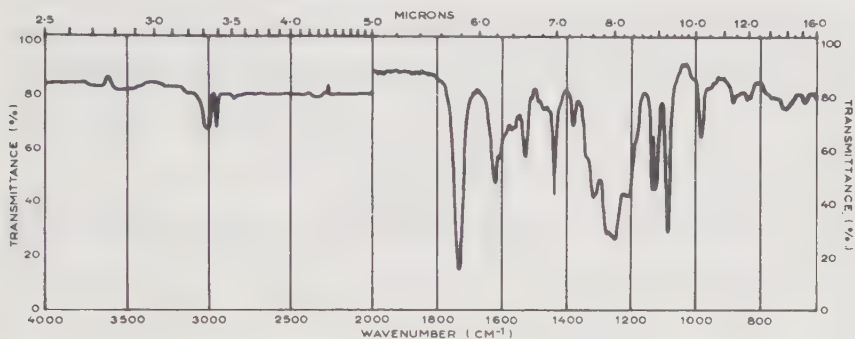


Abb.8 IR-Spektrum des Methyl-Derivates ( 14 ,15 oder 16 ; a ),  
gemessen in  $\text{CHCl}_3$

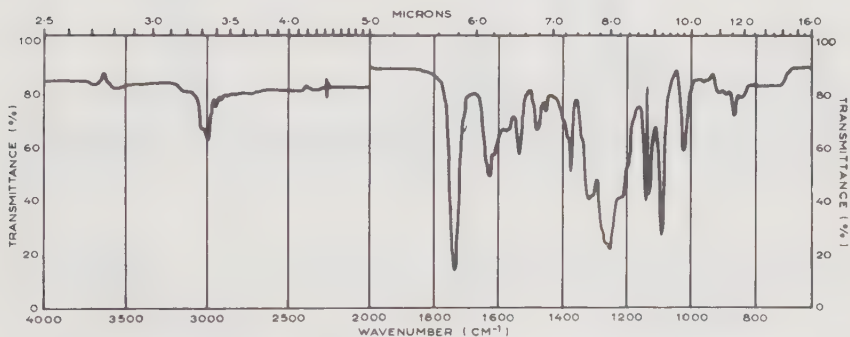


Abb.9 IR-Spektrum des Aethyl-Derivates ( 14 ,15 oder 16 ; b ),  
gemessen in  $\text{CHCl}_3$

Das NMR-Spektrum des Aethyl-Derivates ( 14 ,15 oder 16 ; b ) (Abb.10) zeigt zwei Triplets bei 1,45 (a) und 1,54 ppm (b) und zwei Quadrupletts bei 4,40 (c) und 4,59 ppm (d), welche zwei Aethoxyl-Gruppen zugeordnet werden können. Zwischen 7,5 und 8,4 ppm (f) erscheint das Multiplett der aromatischen Protonen. Ein weiteres

Signal bei 7,31 ppm (e) zeigt eine Methin-Gruppe an. Dieses Signal fällt angenähert mit dem Eigensignal des Lösungsmittels zusammen; das Integral zeigt daher einen geringen Protonenüberschuß an. Das Spektrum läßt eine Entscheidung zwischen den drei Formulierungsmöglichkeiten nicht zu. Es zeigt aber, auf Grund des Fehlens eines Singulett im Methylengruppen-Bereich, daß die Verbindung in Chloroform vollständig enolisiert ist.

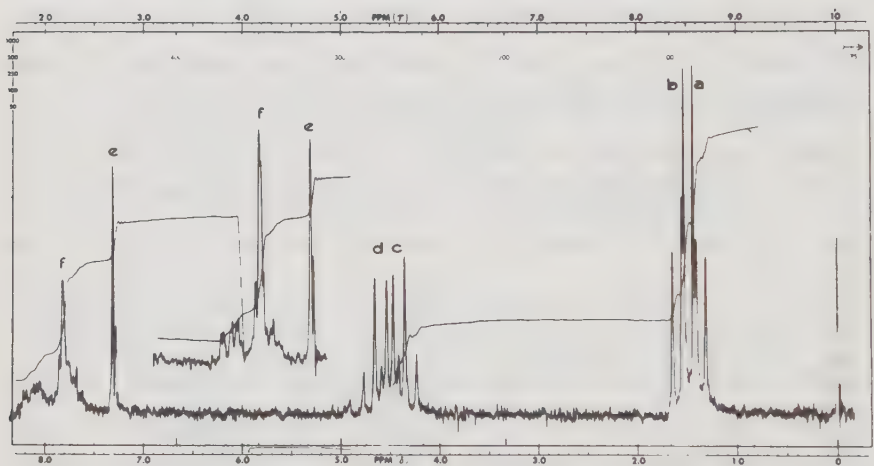
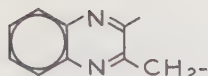
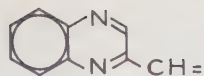


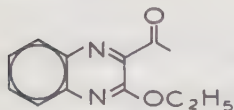
Abb.1C NMR-Spektrum des Aethyl-Derivates (14 ,15 oder 16 ; b),  
gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps, verschoben :  
0/120 cps)

Das Massenspektrum des Aethyl-Derivates (14 ,15 oder 16 ; b)  
(Abb.11) zeigt die Massenzahl von 316 und bestätigt damit die  
Summenformel. Die Massenzahlen der auftretenden Bruchstücke  
lassen sich aus allen drei Formulierungen erklären. Eine Aus-  
nahme hiervon bildet das Bruchstück mit der Masse 142. Dieses  
Bruchstück läßt sich zwanglos nur mit der folgenden Formulierung  
erklären :

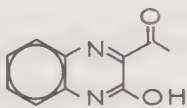


M 142

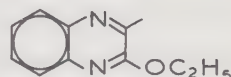
Dieses Bruchstück spricht wiederum für eine Formulierung nach 16. Andererseits fehlen im Spektrum Bruchstücke mit den folgenden Massen :



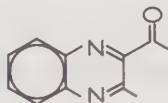
M 201



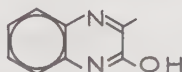
M 173



M 173



M 156



M 145

Bruchstücke dieser Zusammensetzung wären möglicherweise aus Verbindungen der Strukturen 14 und 15 zu erwarten.

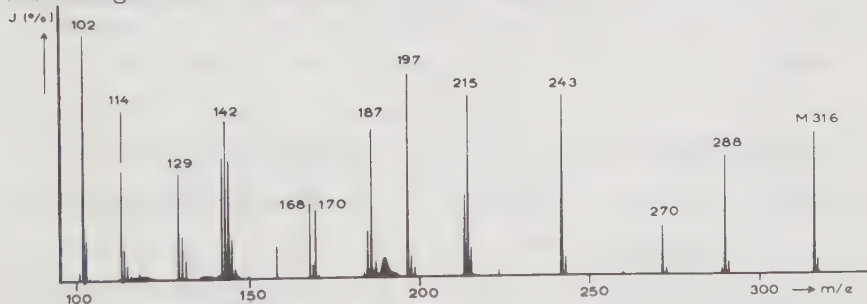


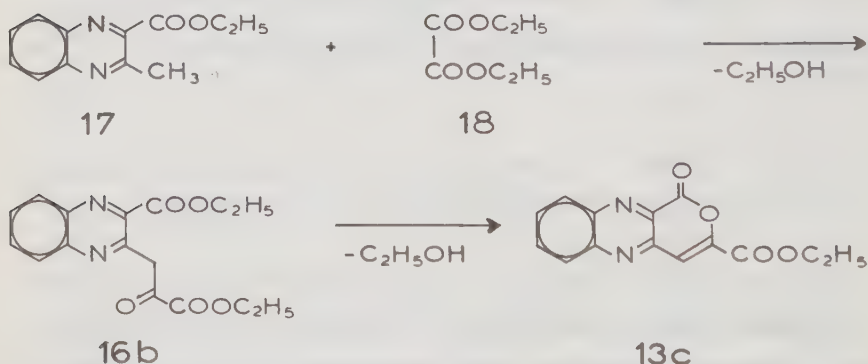
Abb. 11 Massenspektrum des Aethyl-Derivates ( 14 , 15 oder 16 ; b )

Die optischen Eigenschaften der Ester und Alkoholyseprodukte der PERATONERSchen Pyrono-chinoxalin-carbonsäure sprechen für die Struktur einer 1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure ( 13 ). Der Beweis für die Richtigkeit dieser Formulierung sollte durch Synthese beider Verbindungen ( 9 und 13 ) erbracht werden.

## 2. Versuche zur Synthese von Pyrono[b]chinoxalin-Derivaten

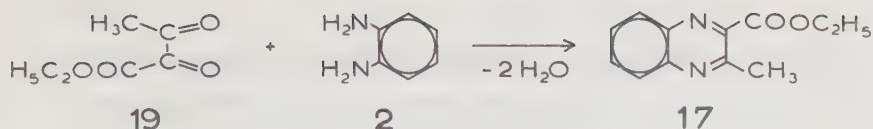
### 2.1.1. Strukturbeweis von PERATONERS Pyrono-chinoxalin-carbon- säure als 1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure durch Synthese

Zur Synthese von 1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureaethyl-  
ester (13c) erschien mir der folgende Weg geeignet: Durch  
Claisen-Kondensation von 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethyl-  
ester (17) mit Oxalsäurediaethylester (18) sollte  $\beta$ -(2-Carbaeth-  
oxy-chinoxalin-yl-3)-brenztraubensäureaethylester (16b) darge-  
stellt und durch Cyclisierung unter Alkoholabspaltung in den  
1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (13c) über-  
führt werden:



2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (17) ist eine  
seit langem bekannte Verbindung, die durch Umsetzung von  
2,3-Dioxobuttersäureaethylester (19) mit o-Phenylendiamin (2)  
zugänglich ist<sup>8)</sup>:

8) H. Dahn und H. Hauth, *Helv. chim. Acta* 42, 1214 (1959)



Den Angaben der genannten Autoren entsprechend, konnte ich den 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (17) in guter Ausbeute gewinnen.

Im Gegensatz zu einfachen Methyl-Derivaten des Benzols sind Methyl-Homologe von N-Heterocyclen vielfach mit Oxalsäureestern zu Brenztraubensäure-Derivaten kondensierbar<sup>9)</sup>. Kondensationen von einfachen Methyl-chinoxalinen mit Oxalsäurediaethylester wurden bereits 1939 von BORSCHÉ und DOELLER<sup>10)</sup> beschrieben. Nach Angabe dieser Autoren erhält man jedoch nur bei Einhaltung sehr milder Reaktionsbedingungen die gewünschten Produkte. Entsprechend der Vorschrift von BORSCHÉ und DOELLER setzte ich 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (17) und Oxalsäurediaethylester (18) in Gegenwart von Kaliumalkoholat in einem Alkohol-Aether-Gemisch bei null Grad um. Beim Aufarbeiten erhielt ich eine rote Substanz, deren Analyse die Bildung des erwarteten Kondensationsproduktes 16b bestätigte.

Die Strukturformel dieser Verbindung ist identisch mit einer der drei Formulierungsmöglichkeiten für das aus der PERATONERSchen Pyrono-chinoxalin-carbonsäure mittels Aethanol gewonnene Alkoholyseprodukt (siehe S.11, Formel 16b). Der Nachweis der Identität des Alkoholyseproduktes und der synthetisch gewonnenen Substanz 16b konnte durch Ermittlung des Mischschmelzpunktes und durch Vergleich der UV-Spektren (siehe Abb.5, S.12), IR-Spektren (siehe

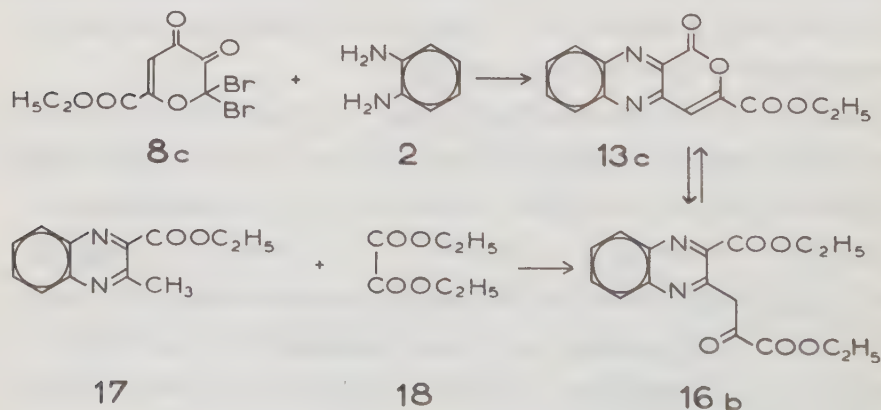
9) A.Albert, Chemie der Heterocyclen, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1962, S.98

10) W.Borsche u. W.Doeller, Liebigs Ann. Chem. 537, 39 (1939)

Abb.7 u.9, S.13) und NMR-Spektren (siehe Abb.10, S.16) erbracht werden. Die synthetisch gewonnene Substanz und das von MÜLLER isolierte Alkoholyseprodukt erwiesen sich als identisch.

Entsprechend den Angaben von MÜLLER ließ sich aus dieser Substanz durch thermische Cyclisierung unter Alkoholabspaltung der 1-Pyrono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureethylester (13c) darstellen. Die Cyclisierung wurde durch mehrstündiges Erhitzen der Substanz in Diphenyläther auf 210 Grad erreicht. Der Mischschmelzpunkt des Cyclisierungsproduktes mit dem von MÜLLER dargestellten Pyrono-chinoxalin-carbonsäureethylester ergab wiederum keine Depression.

Damit wurde der Beweis erbracht, daß bei der Umsetzung von Dibromkomensäure (8a) mit o-Phenylendiamin (2) nicht die von PERATONER formulierte 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-2-carbonsäure (9a, siehe S.4) entsteht, sondern, wie bei anderen 2-disubstituierten Komensäure-Derivaten, der Angriff des o-Phenylendiamins auch hier an den beiden benachbarten Carbonyl-Gruppen erfolgt.





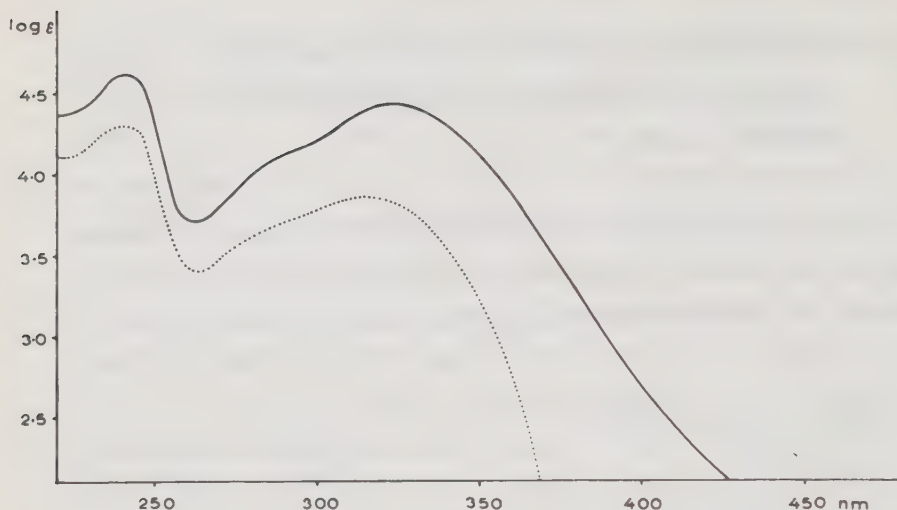


Abb.12 UV-Spektren des Phenylhydrazons 21 (—) und des 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethylesters (17) (.....), gemessen in Methanol

Im IR-Spektrum der Verbindung (Abb.13) tritt bei 3270/cm die zu erwartende NH-Bande auf. Im Carbonyl-Bereich erscheinen die beiden Estercarbonyl-Banden bei 1727 und 1700/cm.

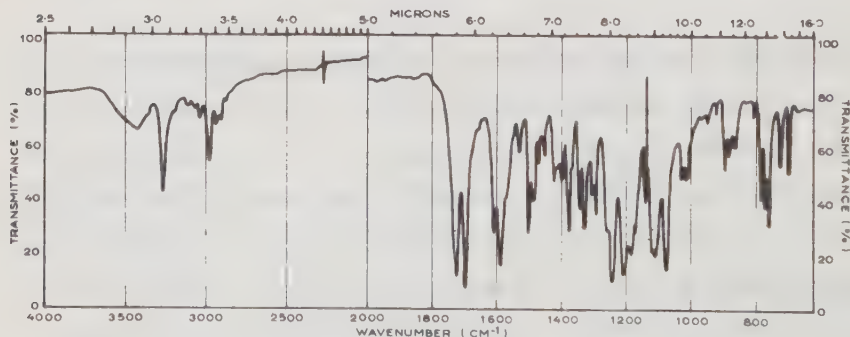
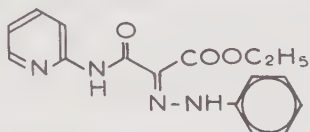


Abb.13 IR-Spektrum des Phenylhydrazons 21, gemessen in KBr

Die ungewöhnlich niedrige Frequenz der einen Estercarbonyl-Absorption dürfte durch die  $\alpha$ -ständige Phenylhydrazon-Gruppe verursacht sein. Eine noch stärkere Verschiebung der Estercarbonyl-Absorption beobachteten SNYDER und ROBISON<sup>11)</sup> bei dem Phenylhydrazon des N- $\alpha$ -Pyridyl-mesoxalsäuremethylester-monamids (22).



22

Die Ester-Bande dieser Verbindung erscheint zusammen mit der Säureamid-Bande bei 1686/cm.

Das NMR-Spektrum des Phenylhydrazons (Abb.14) zeigt sämtliche zu erwartenden Signale.

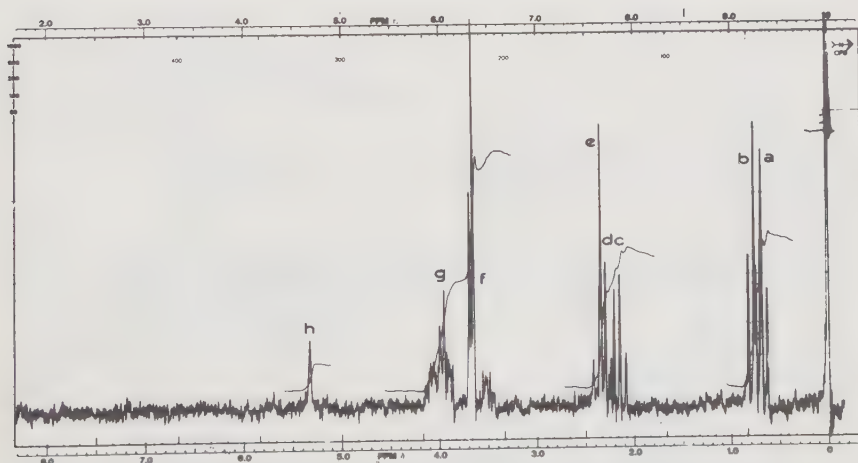
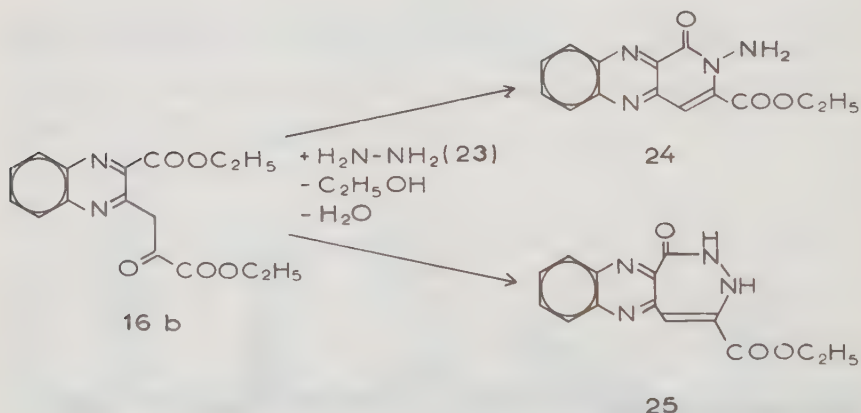


Abb.14 NMR-Spektrum des Phenylhydrazons 21 , gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 1000 cps)

11) H.R.Snyder u. M.M.Robison, J. Amer. chem. Soc. 74, 4910 (1952)

Die Signale für die beiden Aethoxyl-Gruppen erscheinen bei 1,38 (a) und 1,53 ppm (b) sowie bei 4,35 (c) und 4,66 ppm (d). Das Singulett der Methylen-Gruppe tritt im Bereich der Oxymethylen-Signale bei 4,70 ppm (e) auf. Die fünf Protonen des Phenylrestes ergeben ein Multiplett zwischen 6,8 und 7,7 ppm (f), die vier Protonen des Chinoxalin-Ringes treten zwischen 7,7 und 8,3 ppm (g) auf. Bei 10,66 ppm (e) erscheint das Singulett der NH-Gruppe. Dieses Signal verschwindet bei Zusatz von  $D_2O$  aus dem Spektrum.

Die Umsetzung von **16 b** mit unsubstituiertem Hydrazin führte zu einem Produkt, das, wie die Elementaranalyse zeigte, durch Reaktion zwischen je einem Äquivalent der beiden Ausgangssubstanzen unter Austritt von je einem Äquivalent Wasser und Aethanol entstanden war. Für dieses Produkt kamen die beiden Strukturformeln **24** und **25** in Frage:



Die in gelbroten Blättchen kristallisierende Verbindung ergibt mit Dimethylformamid nur schwach gelb gefärbte Lösungen. Im UV-Spektrum (Abb.15) treten Vorbanden bei 415 und 310 nm sowie ein Maximum bei 284 nm auf, Das Spektrum besitzt keine Ähnlichkeit mit dem der 1-Pyridono[3,4-b]chinoxalin-Derivate **32a** und **d**

(siehe Abb.18, S.28 ), wie sie bei Formulierung nach 24 möglicherweise zu erwarten wäre.

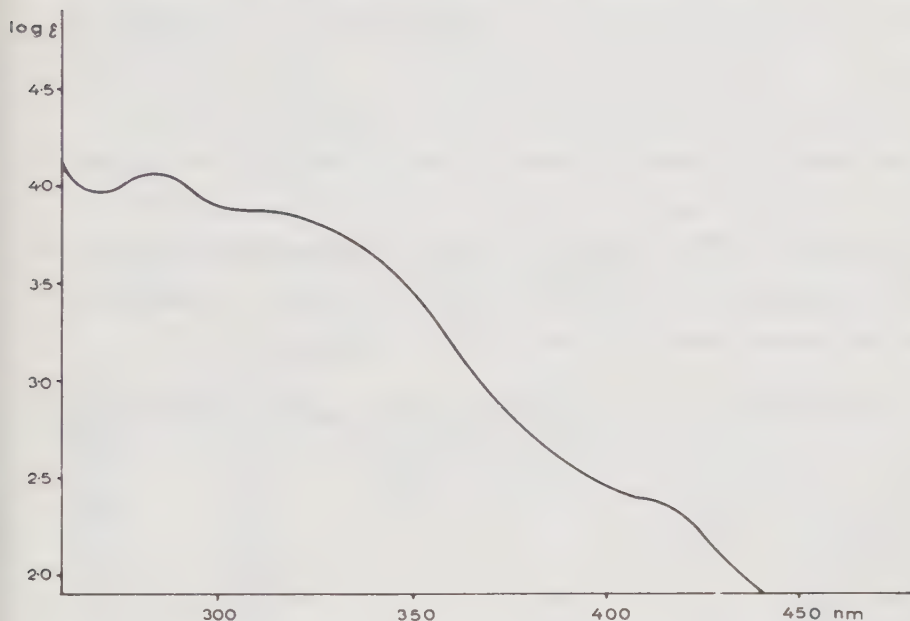


Abb.15 UV-Spektrum des Hydrazin-Derivates 24 bzw. 25 ,  
gemessen in DMFA

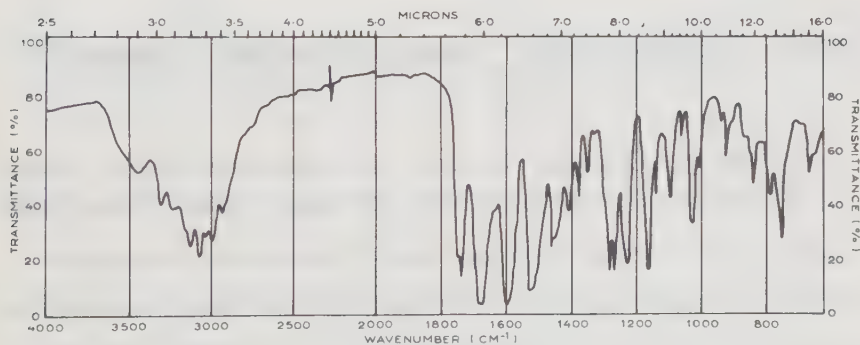


Abb.16 IR-Spektrum des Hydrazin-Derivates 24 bzw. 25 ,  
gemessen in KBr

Das IR-Spektrum (Abb.16) zeigt im NH-OH-Gebiet eine intensive Absorption mit Bandenlagen bei 3310, 3240 und 3130/cm, die den NH-Schwingungen zugeordnet werden muß. Im Carbonyl-Bereich tritt eine schwach aufgespaltene Estercarbonyl-Bande bei 1740/cm sowie eine intensive Säureamid-Bande bei 1680/cm auf.

Das NMR-Spektrum der Substanz (Abb.17) enthält die Signale einer Aethoxyl-Gruppe bei 1,53 (a) und 4,69 ppm (b). Das Multiplett der vier aromatischen Protonen erscheint zwischen 7,0 und 7,5 ppm (c), bei 7,95 ppm (d) tritt das Singulett einer Methin-Gruppe auf. Die NH-Protonen ergeben infolge Austausches mit dem deuterierten Lösungsmittel kein Signal.

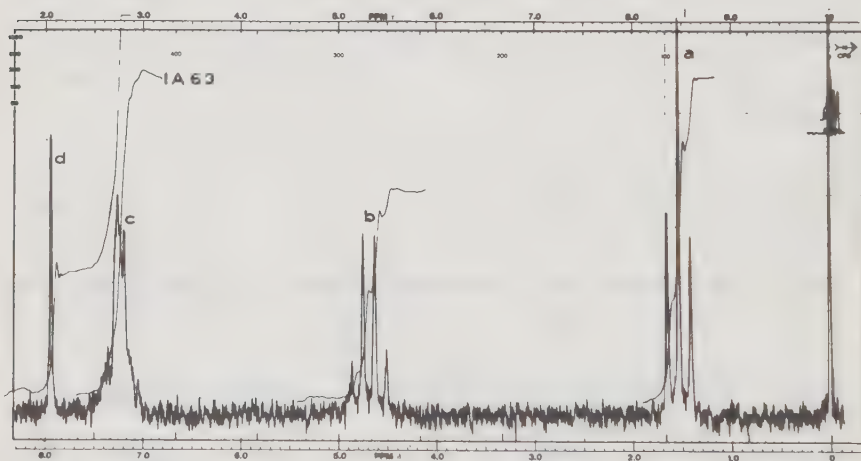
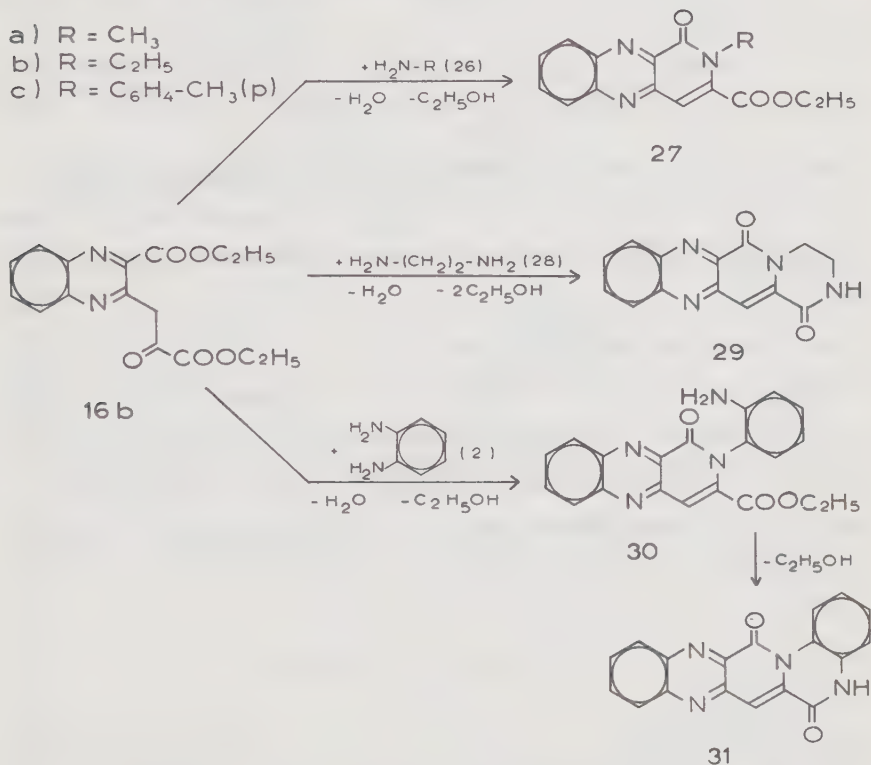


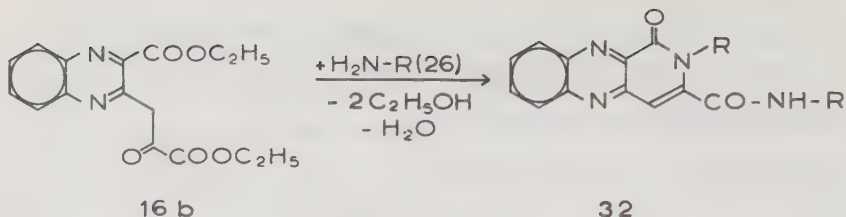
Abb.17 NMR-Spektrum des Hydrazin-Derivates 24 bzw. 25, gemessen in  $\text{CF}_3\text{COOD}$  (Reg.-Ber. 500 cps, Integral-Amp. 80/63)

Ogleich das UV-Spektrum gegen eine Formulierung der Verbindung nach 24 spricht, läßt sich eine zweifelsfreie Entscheidung zwischen den beiden Formulierungen 24 und 25 mit Hilfe der Spektren nicht herbeiführen.

Durch Umsetzung von **16 b** mit primären Aminen konnte MÜLLER eine Reihe cyclischer Säureamide gewinnen, die in dem folgenden Reaktionsschema zusammengefaßt sind:



Bei der Umsetzung von **16 b** mit Aethyldiamin (28) und o-Phenyldiamin (2) erhielt ich die von MÜLLER beschriebenen Verbindungen **29** und **30**. Bei der Umsetzung von **16 b** mit Methylamin (26a) isolierte ich demgegenüber in geringer Ausbeute ein Produkt, dessen Analyse zeigte, daß ein Äquivalent des Chin-oxalin-Derivates mit zwei Äquivalenten Methylamin unter Austritt von einem Äquivalent Wasser und zwei Äquivalenten Aethanol reagiert hatte:



a) R = CH<sub>3</sub>    d) R = H

Inwieweit sich die differierenden Befunde aus geringen Unterschieden der Reaktionsbedingungen erklären lassen, habe ich nicht untersucht. Im Sinne dieser Reaktionsgleichung verlief auch eine Umsetzung von **16 b** mit Ammoniak.

Die UV-Spektren der beiden 1-Pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureamide (**32**, a und d) (Abb.18) zeigen übereinstimmenden Kurvenverlauf; die Maxima des unsubstituierten Amids liegen bei 404 und 289 nm, die des Methyl-Derivates bei 410 und 287 nm. Den gleichen Kurvenverlauf zeigen auch die von MÜLLER isolierten Carbonsäureester **27 a, b** und **c**.

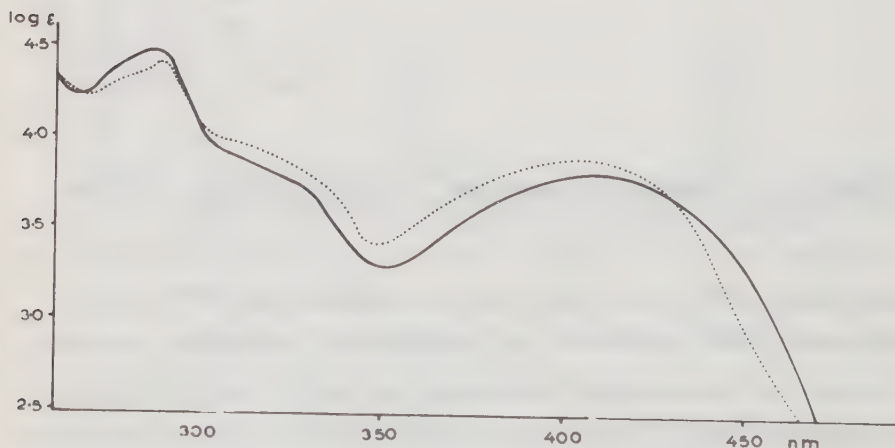


Abb.18 UV-Spektren der beiden 1-Pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureamide **32a** (—) und **32d** (.....), gemessen in DMFA

In den IR-Spektren der beiden Säureamide **32a** und **d** erscheinen intensive Amidcarbonyl-Banden im Bereich zwischen 1660 und 1680/cm. Im NH-OH-Gebiet zeigt das unsubstituierte Amid (Abb.19) starke Absorption mit Bandenlagen bei 3420, 3320 und 3200/cm, die den drei NH-Schwingungen zuzuordnen sind. Im Spektrum des Methyl-Derivates (Abb.20) tritt erwartungsgemäß nur eine NH-Bande bei 3310/cm auf.

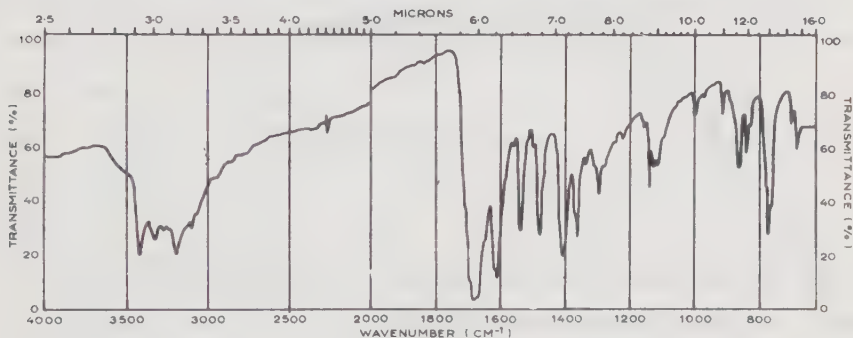


Abb.19 IR-Spektrum des 1-Pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureamids (**32d**), gemessen in KBr

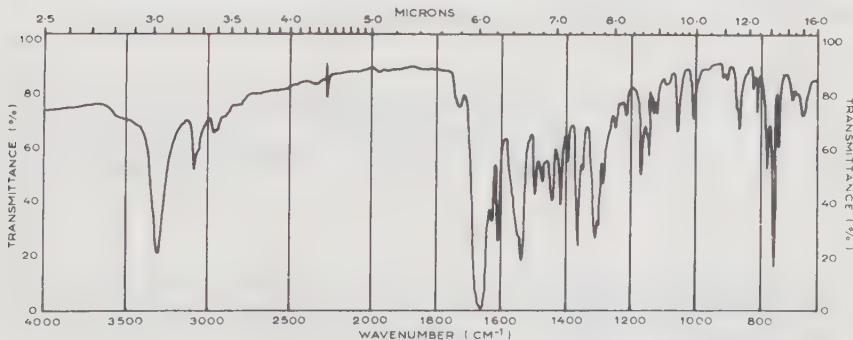
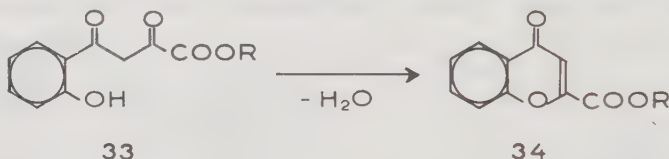


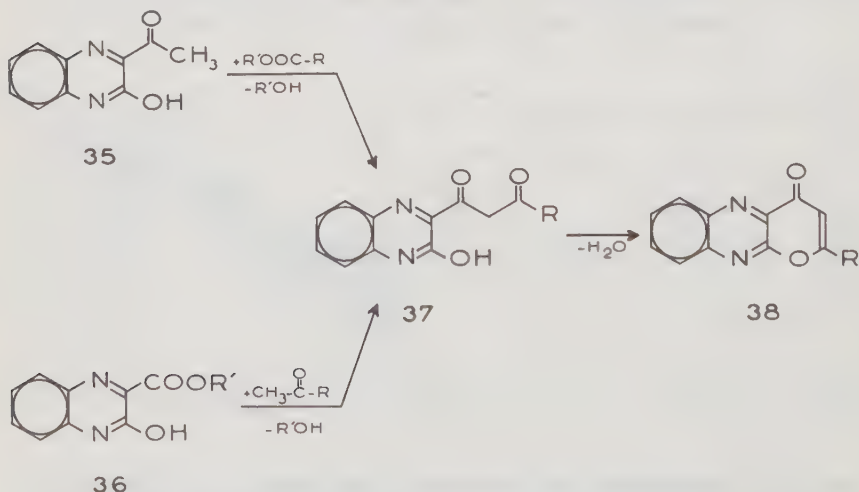
Abb.20 IR-Spektrum des 2-Methyl-1-pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäuremethyliamids (**32a**), gemessen in KBr

## 2.2. Versuche zur Synthese von 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-Derivaten

Als eine geeignete Möglichkeit zur Synthese von 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-Derivaten (38) erschien mir eine Ringschlußreaktion an einem entsprechend 2,3-disubstituierten Chinoxalin-Derivat. Vorbild für diese Reaktion ist die 1902 von HEYWANG und KOSTANECKI<sup>12)</sup> eingeführte Chromon-Synthese.



Als cyclisierbare Vorstufen der 4-Pyrono[2,3-b]chinoxaline waren demnach 2-Hydroxy-chinoxaline zu synthetisieren, deren 3-Stellung eine  $\beta$ -Dicarbonylfunktion enthielt.



12) R.heywang und St.v.kostanecki, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 2887 (1902)

Zur Synthese dieser cyclisierbaren Vorstufen erschienen mir zwei Wege geeignet. Der eine Weg sollte, in Anlehnung an die HEYWANG-KOSTANECKISCHE Chromon-Synthese, von 2-Hydroxy-3-acetyl-chinoxalin (35) ausgehen, welches durch Claisen-Kondensation in entsprechende Dicarbonylverbindungen (37) überführt werden sollte. Eine weitere Möglichkeit bestand in der Claisen-Kondensation von 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäureestern (36) mit Verbindungen, die eine aktive Methylen-Gruppe enthalten.

Um einerseits die Löslichkeit der generell recht schwerlöslichen 2-Hydroxy-chinoxaline zu verbessern, andererseits Störungen durch die phenolische Gruppe zu umgehen, hielt ich es für zweckmäßig, die Hydroxyl-Gruppen in der 2-Stellung der Ausgangsverbindungen durch Aethoxyl-Gruppen zu ersetzen. Vor der Cyclisierungsreaktion sollte die Aethoxyl-Gruppe wieder gespalten werden.

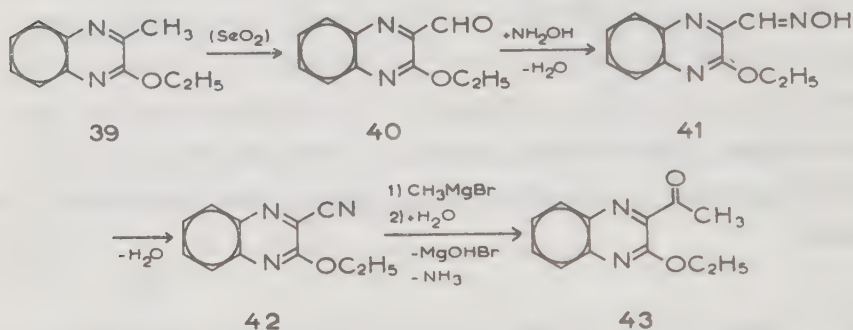
#### 2.2.1. Versuche zur Synthese von 4-Pyrone[2,3-b]chinoxalinen, ausgehend von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin

Nach dem unter 2.2. dargelegten Synthese-Plan benötigte ich das bisher noch nicht beschriebene 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (35).

##### 2.2.1.1. Versuche zur Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin, ausgehend von 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin

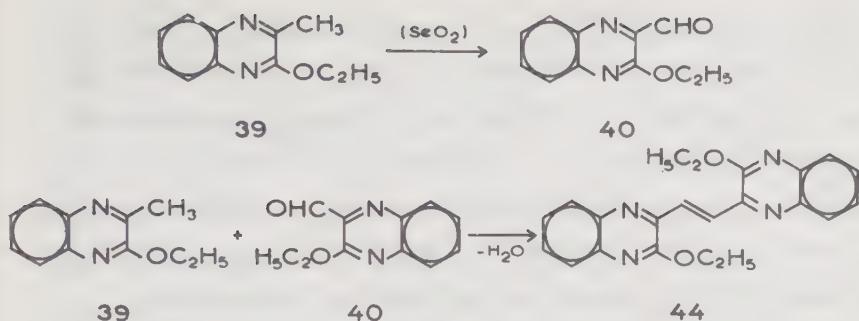
Um das Chinoxalin-Derivat 35 darstellen zu können, benötigte ich als Ausgangssubstanz 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin (39).

Diese Verbindung stellte ich nach der Vorschrift von NEWBOLD und SPRING<sup>13)</sup> her. Die Umwandlung der Methyl-Gruppe in die Acetyl-Gruppe hatte ich mir in der folgenden Weise vorgestellt: Die Methyl-Gruppe sollte zunächst zum Aldehyd (40) oxydiert werden, der seinerseits zum Oxim (41) umgesetzt werden sollte. Das daraus durch Wasserabspaltung darzustellende Nitril (42) sollte dann durch Reaktion mit Methyl-magnesium-halogenid in die Acetyl-Verbindung (43) umgewandelt werden.



Zur Überführung in den Aldehyd (40) erhitze ich 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin (39) mit Selendioxyd in einem Dioxan-Wasser-Gemisch. Beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhielt ich in mäßiger Ausbeute eine leuchtend gelb gefärbte Substanz, deren Lösung intensiv blau fluoreszierte. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung dieser Substanz zeigten, daß an Stelle des erwarteten Aldehydes ein dimeres Produkt entstanden war. Die Farbigkeit der Verbindung ließ auf ein konjugiertes System schließen, das auf dem folgenden Wege entstanden sein konnte:

13) G.T.Newbold und F.S.Spring, J. chem. Soc. (London) 1948, 519



Demzufolge hätte der intermediär gebildete Aldehyd mit noch nicht umgesetztem Methyl-Derivat unter Wasseraustritt zum sym. Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethylen reagiert. Diese Annahme wurde durch das NMR-Spektrum der Substanz (Abb.21) sowie durch die Ergebnisse der Hydrierung bestätigt.

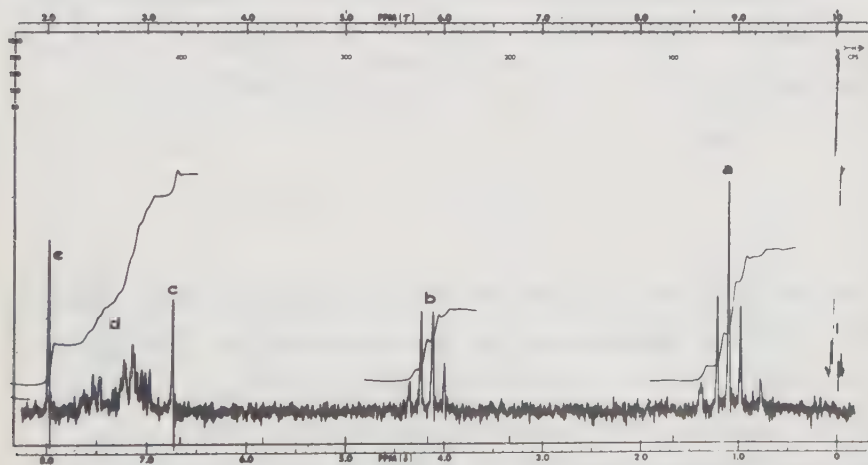
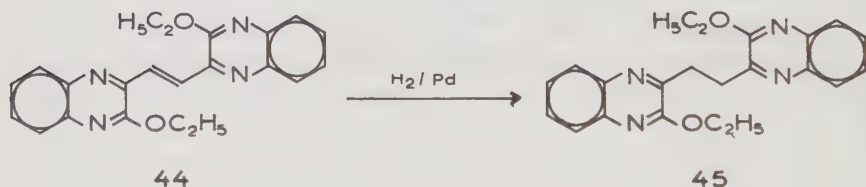


Abb.21 NMR-Spektrum von sym-Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethylen (44), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps, verschoben 30 cps)

Im NMR-Spektrum der Substanz 44 (Abb.21) liefern beide Aethoxyl-Gruppen gemeinsame Signale bei 1,60 (a) und 4,68 ppm (b). Ebenso ergeben auch die beiden Methin-Gruppen ein gemeinsames Singulett bei 8,48 ppm (c). Das Signal bei 7,3 ppm (d) ist das Eigensignal des Lösungsmittels. Das Auftreten von Methingruppen-Signalen sowie das Zusammenfallen der Signale der einander entsprechenden Gruppen bestätigt die gewählte Formulierung.

Bei der katalytischen Hydrierung der Substanz 44 wurde die einer C=C-Bindung entsprechende Menge an Wasserstoff verbraucht. Es entstand eine nur noch schwach gelb gefärbte Verbindung, deren Analysenergebnis mit den für das sym.Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethan (45) berechneten Werten übereinstimmte.



Ein Vergleich der UV-Spektren dieser beiden Substanzen (Abb.22) zeigt, daß das Hauptmaximum nach der Hydrierung um 80 nm hypsochrom verschoben ist. Diese starke Verschiebung kann zwanglos mit der Aufhebung der Konjugation zwischen den beiden aromatischen Systemen erklärt werden. Das UV-Spektrum der hydrierten Verbindung zeigt erwartungsgemäß einen Kurvenverlauf, der mit dem des 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalins (39) gut übereinstimmt.

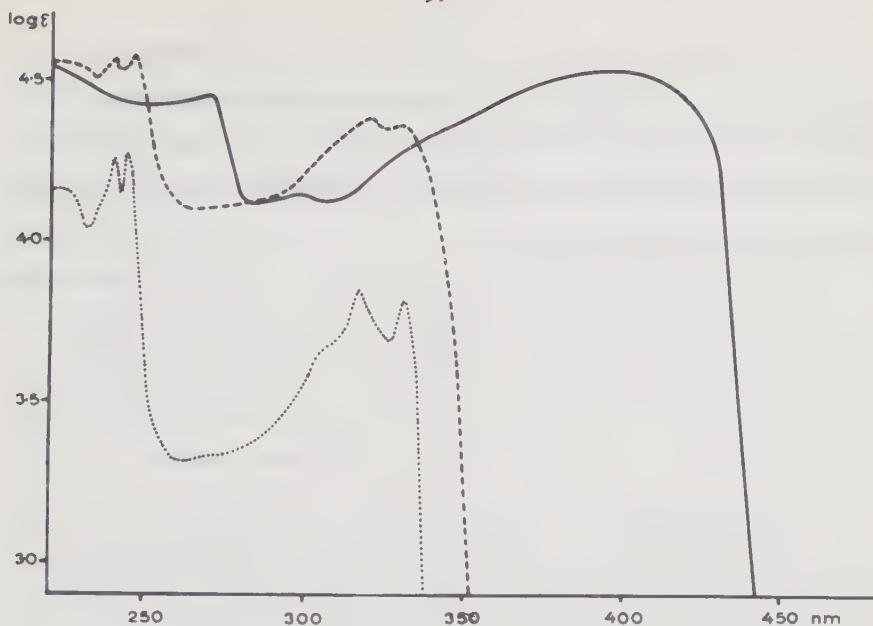


Abb.22 UV-Spektren von 44 (—) und 45 (-----),  
gemessen in Dioxan, sowie von 2-Aethoxy-3-methyl-  
chinoxalin (39) (.....), gemessen in n-Hexan

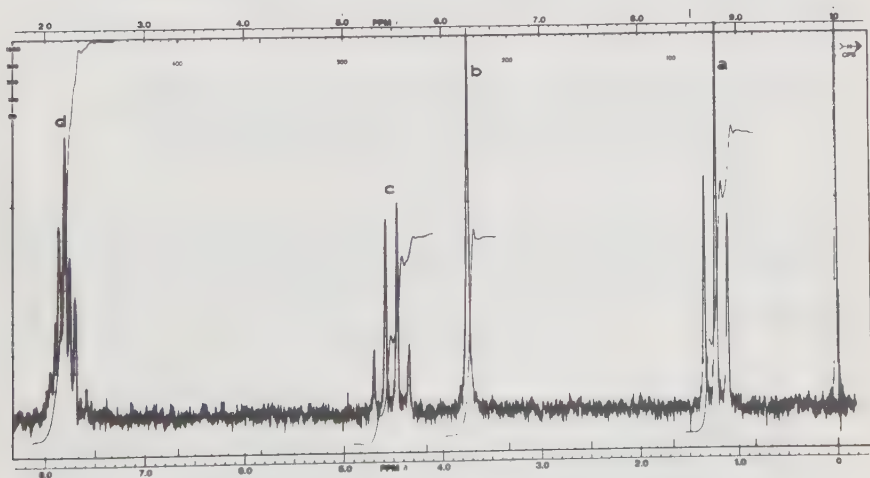


Abb.23 NMR-Spektrum von 45, gemessen in  $\text{CF}_3\text{COOH}$   
(Reg.-Ber. 500 cps, verschoben 20 cps)

Das NMR-Spektrum des Hydrierungsproduktes (45) (Abb.23) zeigt an Stelle des Methingruppen-Signals der Ausgangssubstanz ein Singulett im Methylengruppen-Bereich bei 4,08 ppm (b), was ebenfalls mit der oben angegebenen Formulierung in Einklang steht.

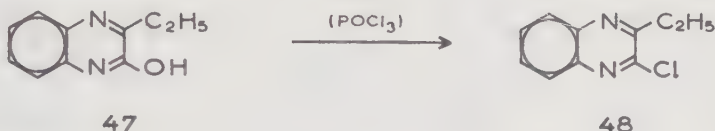
Dieses unerwartete Ergebnis der Selendioxyd-Oxydation von 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin steht im Gegensatz zu den Befunden von BORSCHÉ und DOELLER<sup>10)</sup>, denen es gelang, unsubstituiertes 2-Methyl-chinoxalin mittels Selendioxyd zum Aldehyd umzusetzen. Eine Folgereaktion des Aldehydes mit noch nicht umgesetztem Methyl-Derivat wurde von diesen Autoren nicht beobachtet. Die hier beobachtete Reaktion ist um so weniger verständlich, als die Aethoxyl-Gruppe der Verbindung 39 die Acidität der 3-ständigen Methyl-Gruppe noch verringern sollte. Möglicherweise polarisiert die Aethoxyl-Gruppe die primär entstandene Aldehyd-Gruppe in der Weise, daß sie nunmehr auch mit einer Methyl-Gruppe geringerer Acidität zu reagieren vermag.

2.2.1.2. Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin,  
ausgehend von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin

Die Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43) sollte nunmehr durch Oxydation von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin (46) erfolgen.



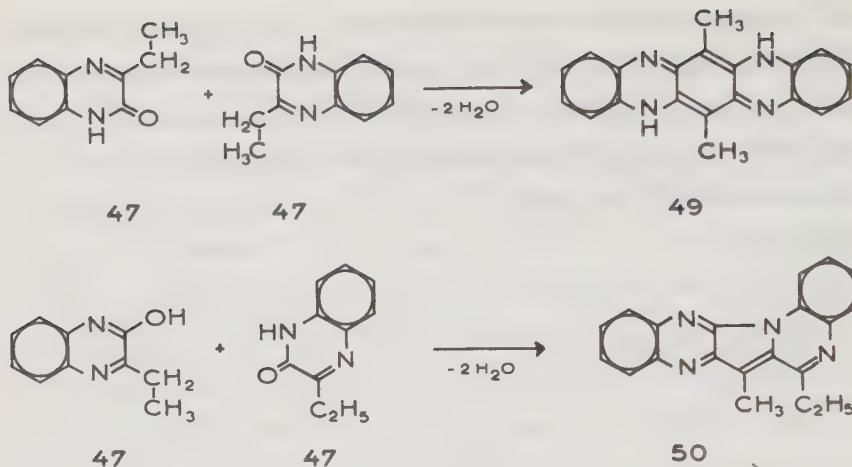
Die Ausgangssubstanz für diese Reaktion, das 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin (46), ist bisher noch nicht beschrieben worden. Die Vorstufe dieser Verbindung, das 2-Chlor-3-aethyl-chinoxalin (48), wurde 1951 von L'ITALIEN und BANKS<sup>14)</sup> durch Umsetzung von 2-Hydroxy-3-aethyl-chinoxalin<sup>15)</sup> (47) mit Phosphoroxychlorid dargestellt.



Bei dieser Reaktion konnte ich das von L'ITALIEN und BANKS beschriebene 2-Chlor-3-aethyl-chinoxalin in guter Ausbeute gewinnen. Als Nebenprodukt entstand bei dieser Umsetzung eine ziegelrote Substanz, die ich ebenfalls isoliert habe. Den Analysen zufolge besitzt dieser rote Farbstoff die Summenformel C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>. Er ist demnach durch Kondensation zweier Äquivalente der Ausgangssubstanz unter Austritt von zwei Äquivalenten Wasser entstanden. Zur Kondensation geeignete, acide Protonen finden sich sowohl in der 1-NH-Gruppe als auch in der Methylen-Gruppe der 3-Aethyl-Seitenkette. Die Kondensation konnte also einerseits durch Reaktion der beiden aktiven Methylen-Gruppen zweier Moleküle der Ausgangssubstanz erfolgt sein, andererseits konnte der rote Farbstoff unter Beteiligung von nur einer Methylen-Gruppe und einer NH-Gruppe gebildet worden sein.

14) Y.J.L'Italien und C.K.Banks, J. Amer. chem. Soc. 73, 3246 (1951)

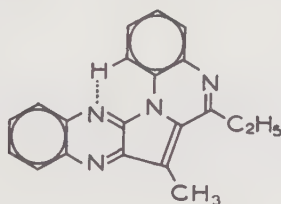
15) Dargestellt nach der Vorschrift von: D.C.Morrison, J. Amer. chem. Soc. 76, 4483 (1954), unter Verwendung äquimolarer Mengen von 2-Oxo-buttersäure und o-Phenylendiamin



Man darf annehmen, daß der tatsächliche Reaktionsablauf in der Weise erfolgt, daß der rote Farbstoff durch Reaktion zwischen einem Äquivalent der Ausgangssubstanz und einem Äquivalent des bereits gebildeten 2-Chlor-3-äthyl-chinoxalins gebildet wird. Auch eine Reaktion zwischen zwei Äquivalenten des 2-Chlor-3-äthyl-chinoxalins unter Austritt von Chlorwasserstoff ist denkbar. An den Formulierungen für das Endprodukt ändern diese verschiedenartigen Möglichkeiten des Reaktionsverlaufes jedoch nichts.

Eine Entscheidung zwischen den beiden oben formulierten Strukturen 49 und 50 war mit Hilfe der NMR-Spektroskopie möglich. Das Spektrum der Substanz (Abb.24) enthält Signale sowohl für eine Äthyl-Gruppe bei 1,82 (a) und 3,90 ppm (c) als auch für eine Methyl-Gruppe bei 3,34 ppm (b). Damit war der Substanz die Struktur 50 eines 6-Äthyl-7-methyl-pyrrolo[1,2-a;4,5-b']dichinoxalins zuzuordnen. Diese Formulierung wird darüber hinaus auch dem Umstand gerecht, daß eines der acht aromatischen

Protonen nicht im gemeinsamen Multiplett zwischen 7,8 und 9,0 ppm (d) erscheint, sondern ein eigenes Signal mit Schwerpunkt bei 10,2 ppm (e) ergibt. Wie am Kalottenmodell nachgewiesen werden kann, vermag das aromatische Proton in der 1-Stellung des Moleküls mit dem N-Atom in der 12-Stellung einen spannungsarmen Chelatring zu bilden.



50

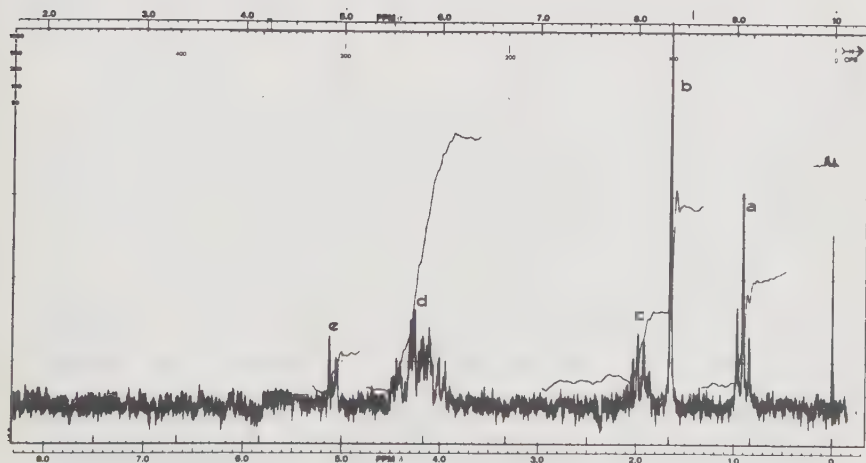


Abb.24 NMR-Spektrum von 50 , gemessen in  $\text{CF}_3\text{COOD}$   
(Reg.-Ber. 1000 cps)

Das Massenspektrum der Verbindung (Abb.25) zeigt die erwartete Massenzahl 312. Das Bruchstück mit der Masse 297 zeigt die

Abspaltung einer Methyl-Gruppe an, die Masse 283 erklärt sich aus der Abspaltung einer Aethyl-Gruppe. Das Bruchstück mit der Masse 156 entsteht offenbar durch Spaltung des Moleküls in zwei 2-Aethyl-chinovolin-Bruchstücke.

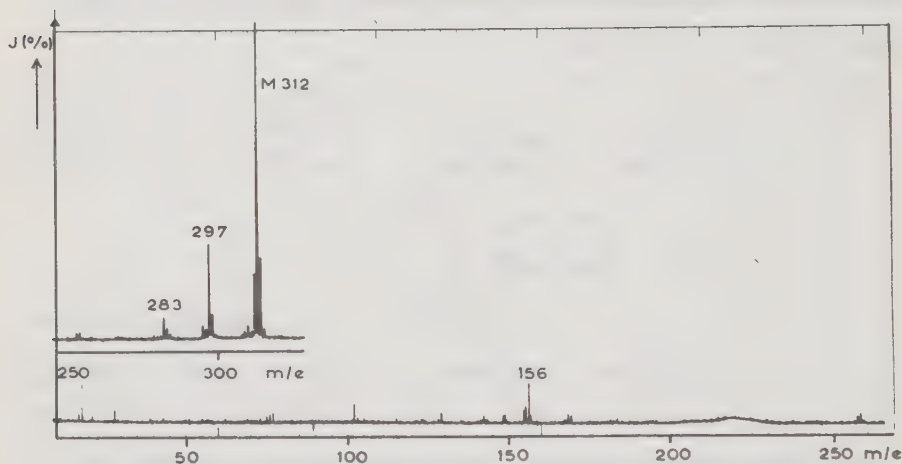
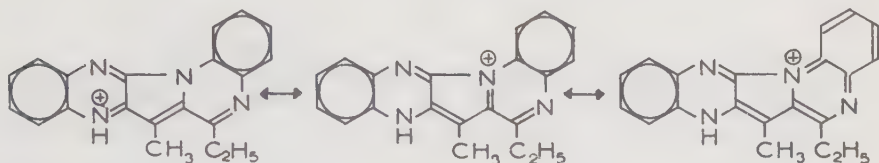


Abb.25 Massenspektrum von 50

Die Farbigkeit der Substanz steht in guter Übereinstimmung mit der zugeordneten Strukturformel, in der zwei aromatische Systeme über zwei konjugierte Doppelbindungen miteinander verbunden sind. Im UV-Spektrum (Abb.26) treten Maxima bei 494, 387, 371 und 287 nm auf, eine schwache Vorbande erscheint bei 520 nm. In hochkonzentrierter Salzsäure löst sich die Substanz mit tiefgrüner Farbe. Das entstandene Salz zerfällt bei Zusatz von wenig Wasser wieder unter Bildung der roten Ausgangssubstanz. Das Spektrum einer Lösung der Substanz in 12n-Salzsäure zeigt Maxima bei 605, 428, 345, 283 und 227 nm, eine Vorbande erscheint bei 645 nm. Die durch die Salzbildung hervorgerufene bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums um 111 nm ist möglicherweise damit zu erklären, daß durch die Protonierung eine Delokalisation

der  $\pi$ -Elektronen mit gleichzeitiger Verschiebung positiven Ladung auf das anguläre Stickstoffatom ermöglicht wird.



Das Stickstoffatom in der 8-Stellung dürfte aus sterischen Gründen bevorzugt als Protonenacceptor in Frage kommen, wenn- gleich unter den gegebenen Bedingungen eine mehrfache Proto- nierung möglich ist.

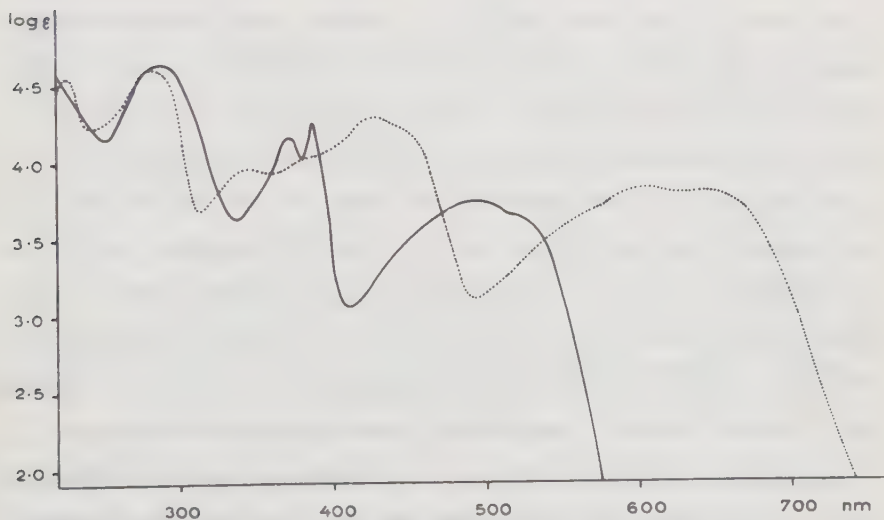
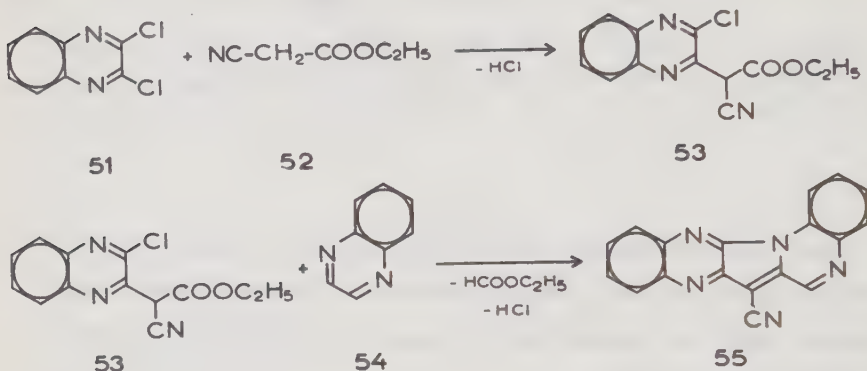


Abb.26 UV-Spektren von 50 , gemessen in Dioxan (—) und in 12n-Salzsäure (.....)

Eine Verbindung, die dem gleichen Ringsystem angehört, wurde

von PRATT und KERETSKY<sup>16)</sup> in einer Arbeit aus dem Jahre 1967 beschrieben. Diese Autoren geben folgende Reaktionsgleichung an:

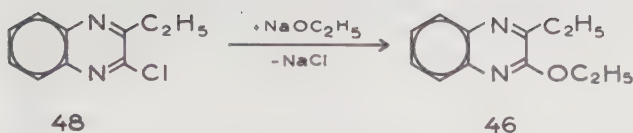


Die Struktur der Verbindung 55 ist jedoch weder durch exakte Analysen noch durch Angabe von Spektren hinreichend belegt. Die Angaben der Autoren werden lediglich durch eine Reihe von analogen Reaktionsabläufen an einem ähnlichen System gestützt.

Es scheint mir erwähnenswert, daß auch bei der Darstellung von 2-Chlor-3-methyl-chinoxalin ein rotes Nebenprodukt auftritt, das bisher noch nicht isoliert worden ist. Darüber hinaus zeigen diese 2-Chlor-3-alkyl-chinoxaline beim Aufbewahren an der Luft ebenfalls stets eine rötliche Verfärbung. Möglicherweise entstehen auch hierbei Derivate des Pyrrolo[1,2-a;4,5-b']dichinoxalins.

Das Hauptprodukt der Reaktion von 2-Hydroxy-3-äthyl-chinoxalin (47) mit Phosphoroxychlorid, das bereits beschriebene 2-Chlor-3-äthyl-chinoxalin (48), setzte ich mit guter Ausbeute zum 2-Aethoxy-3-äthyl-chinoxalin (46) um:

16) E.F.Pratt u. J.C.Keretsky, J.org.Chemistry 32 (1), 49 (1967)



Das UV-Spektrum dieser Substanz (Abb.27) zeigt den gleichen Kurvenverlauf wie das des 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalins (39) (vgl.hierzu Tab.1,S.50).

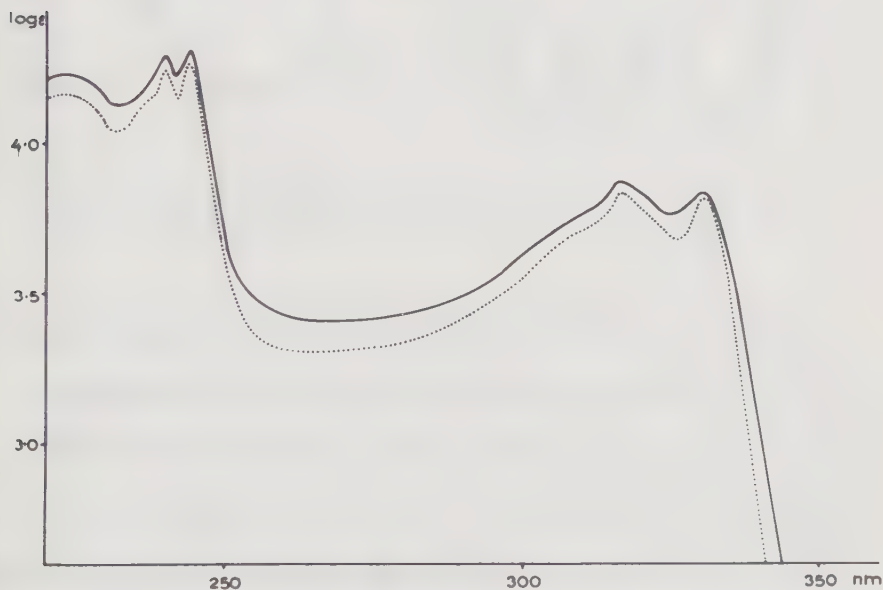


Abb.27 UV-Spektren von 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin (39) (.....) und 2-Aethoxy-3-äthyl-chinoxalin (46) (—), gemessen in n-Hexan

Im NMR-Spektrum (Abb.28) erscheinen die Signale für die 3-ständige Äthyl-Gruppe bei 1,61 (a) und 3,42 ppm (c). Die Signale für die Äthoxyl-Gruppe liegen bei 1,65 (b) und 4,90 ppm (d). Das Multipllett der aromatischen Protonen erscheint zwischen 7,8 und 8,4 ppm (e).

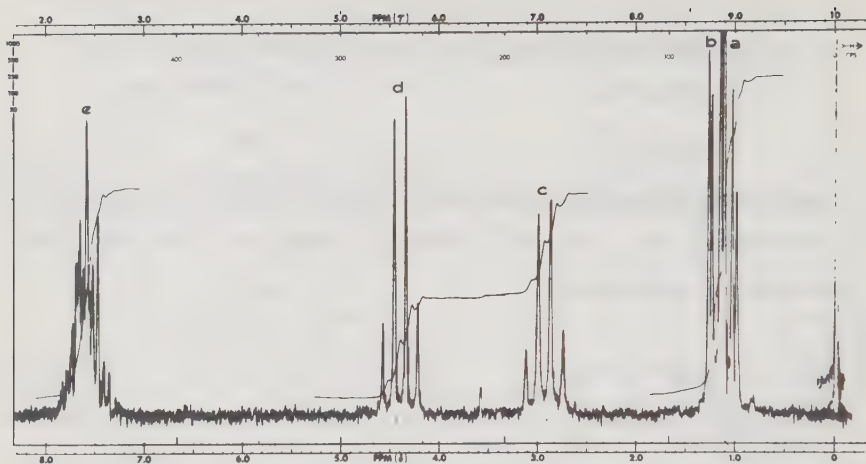
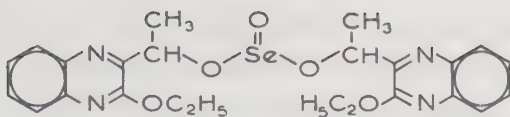


Abb.28 NMR-Spektrum von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin (46), gemessen in  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (Reg.-Ber. 500 cps, verschoben 30 cps)

Die Umwandlung des 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalins (46) in das 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43) versuchte ich zunächst durch Oxydation mit Selendioxyd zu erreichen. Als Reaktionsprodukt erhielt ich bei dieser Umsetzung jedoch nur geringe Mengen einer selenhaltigen Verbindung. Die in farblosen Nadeln kristallisierende Substanz war nicht beständig, so daß keine eindeutigen Analysen angefertigt werden konnten. Das IR-Spektrum (Abb.29) zeigte jedoch keine Absorption im Carbonyl-Bereich, so daß eine Oxydation der Aethyl-Seitenkette zur Acetyl-Gruppe ausgeschlossen werden konnte.

Auf Grund der Elementaranalyse und des NMR-Spektrums, in dem das bei dem Spektrum der Ausgangssubstanz (46) (Abb.28) auftretende Methylengruppen-Signal fehlt, nehme ich an, daß es sich bei dieser Substanz um die Verbindung 56 handelt.



56

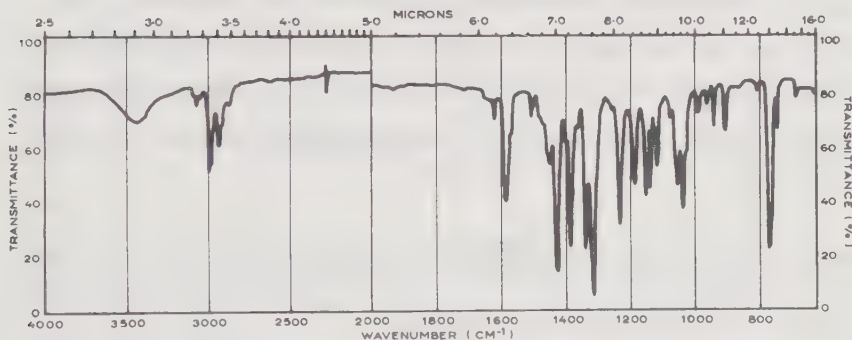
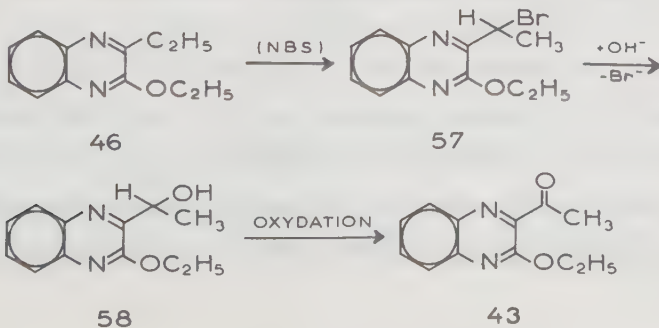


Abb.29 IR-Spektrum von 56, gemessen in KBr

Nach dem Mißlingen der direkten Oxydation versuchte ich, die Acetyl-Verbindung 43 auf einem Umwege zu erhalten. Durch Umsetzung von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin (46) mit N-Bromsuccinimid im Sinne einer Allyl-Substitution sollte zunächst 2-Aethoxy-3-~~α~~-brom-aethyl-chinoxalin (57) dargestellt werden. Nach hydrolytischer Abspaltung des Bromatoms sollte sodann der erhaltene Alkohol (58) zum 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43) oxydiert werden.



Bei der Umsetzung von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin (46) mit N-Bromsuccinimid erhielt ich in guter Ausbeute ein Produkt, dessen Analyse den Ersatz eines Wasserstoffatoms der Ausgangsverbindung durch Brom anzeigte. Das NMR-Spektrum dieser Substanz (Abb.30) bestätigte, daß die Substitution an der Methylen-Gruppe der Aethyl-Seitenkette stattgefunden hatte. Die endständige Methyl-Gruppe der Seitenkette ergibt nicht mehr ein Triplett, sondern ein Dublett bei 2,19 ppm (b). An Stelle des Methylengruppen-Signals tritt ein Quadruplett im Methingruppen-Bereich bei 5,63 ppm (d) auf.

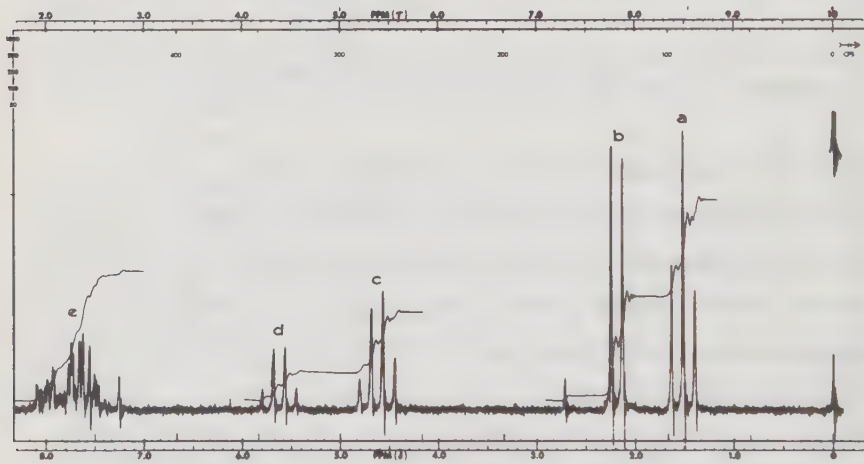
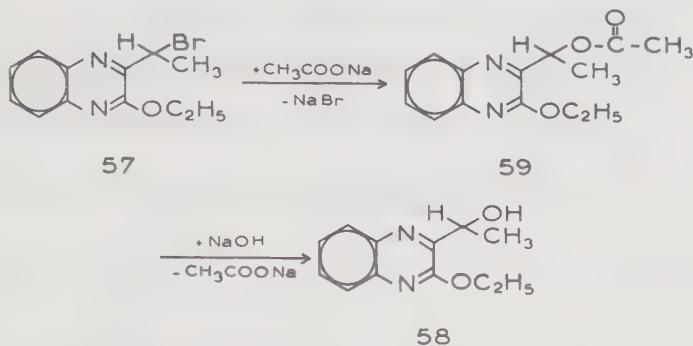


Abb.30 NMR-Spektrum von 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -brom-aethyl-chinoxalin (57), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps)

Entgegen den Erwartungen ließ sich jedoch das Bromatom des 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -brom-aethyl-chinoxalins (57) auch bei mehrstündigem Erhitzen in wässrig-alkoholischer Kaliumcarbonat-Lösung nicht gegen eine Hydroxyl-Gruppe austauschen. Zur Darstellung des Alkohols 58 wendete ich daher ein von GATTERMANN und

WIELAND<sup>17)</sup> beschriebenes Verfahren an, bei dem die Halogenverbindung zunächst in das Acetoxy-Derivat umgewandelt wird, aus dem sich dann durch Verseifung der Alkohol gewinnen läßt.



Beim Erhitzen von 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -brom-aethyl-chinoxalin (57) mit Natriumacetat in einem Eisessig-Acetanhydrid-Gemisch erhielt ich ein Produkt, dessen Analyse auf das erwartete Acetoxy-Derivat (59) zutraf. Im IR-Spektrum der Verbindung (Abb.31) tritt bei 1750/cm eine Estercarbonyl-Bande auf.

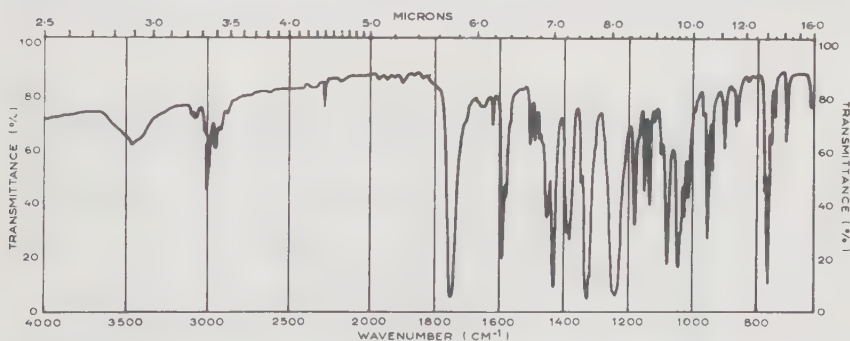


Abb.31 IR-Spektrum von 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetoxy-aethyl-chinoxalin (59), gemessen in KBr

17) L.Gattermann u. Th.Wieland, Die Praxis des organischen Chemikers, 41.Aufl., de Gruyter-Verlag, Berlin 1962, S.107

Eine endgültige Bestätigung der Struktur des 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetoxy-aethyl-chinoxalins (59) lieferte wiederum das NMR-Spektrum der Substanz (Abb.32). Der Methylrest der Acetoxy-Gruppe erscheint mit einem Singulett bei 2,16 ppm (c). Die  $\alpha$ -substituierte Aethyl-Seitenkette tritt mit einem Dublett bei 1,71 ppm (b) und einem Quadruplett bei 6,25 ppm (e) auf.

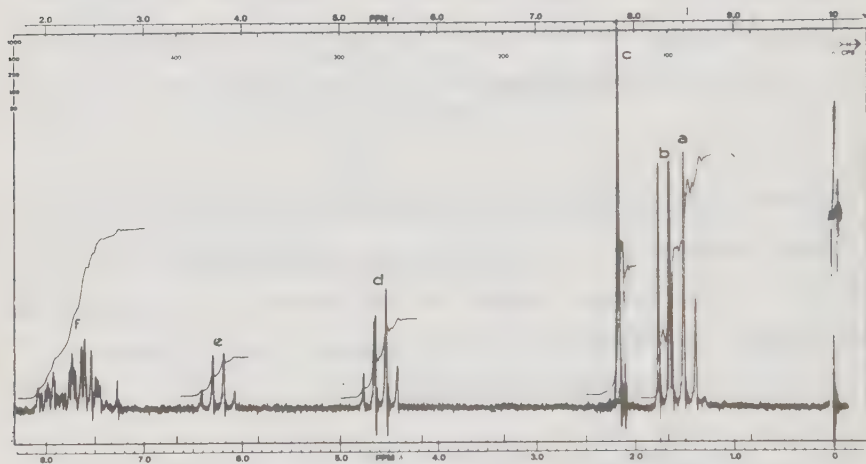


Abb.32 NMR-Spektrum von 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetoxy-aethyl-chinoxalin (59), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps)

Die Verseifung des 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetoxy-aethyl-chinoxalins (59) erreichte ich durch Erhitzen der Substanz in 3proz. wässerig-alkoholischer Natronlauge. Die Analyse der auf diesem Wege erhaltenen Substanz stimmte mit den für den erwarteten Alkohol 58 berechneten Werten überein. Das IR-Spektrum der Verbindung (Abb.33) zeigt eine intensive Bande im NH-OH-Gebiet bei 3335/cm, welche der alkoholischen Hydroxyl-Gruppe zuzuordnen ist. Die Estercarbonyl-Bande der Ausgangssubstanz ist demgegenüber verschwunden.

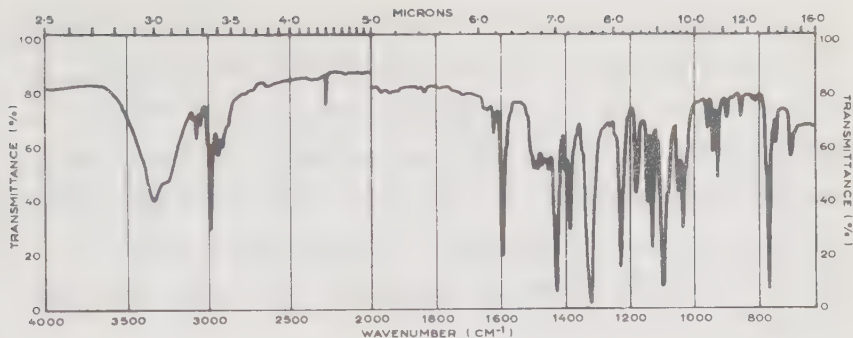


Abb.33 IR-Spektrum von 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -hydroxy-aethyl-chinoxalin (58), gemessen in KBr

Das NMR-Spektrum (Abb.34) steht auch hier im Einklang mit der erwarteten Struktur. Die  $\alpha$ -substituierte Aethyl-Seitenkette ergibt ein Dublett bei 1,58 ppm (b) und ein Quadruplett bei 5,14 ppm (e). Das OH-Proton erscheint mit einem Singulett bei 4,22 ppm (c).

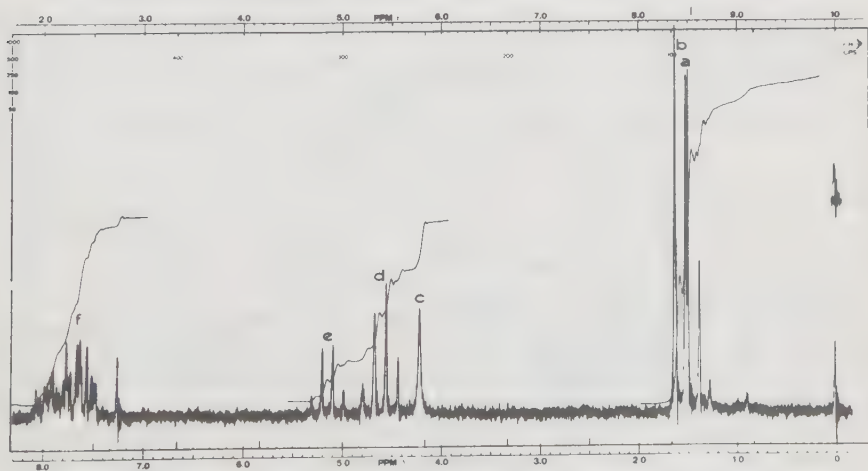


Abb.34 NMR-Spektrum von 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -hydroxy-aethyl-chinoxalin (58), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps)

Die Überführung des 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -hydroxy-aethyl-chinoxalins (58) in die angestrebte Acetyl-Verbindung (43) gelang mir durch Oxydation mittels N-Bromsuccinimid. Dieses Verfahren ergab allerdings nur mäßige Ausbeuten an reiner Substanz, und zwar vor allem deswegen, weil das Rohprodukt stets noch gewisse Mengen an schwer abtrennbarer Ausgangssubstanz enthielt, deren vollständige Abtrennung erhebliche Substanzverluste verursachte.

Das Analysenergebnis traf auf das erwartete 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43) zu. Das UV-Spektrum dieser Substanz (Abb.35) zeigt einen Kurvenverlauf, der von denen der Ausgangssubstanzen (46, 57, 58 und 59) erheblich abweicht (vgl. Tab.1). Das Hauptmaximum erscheint bei 340 nm und ist damit gegenüber den Maxima der Ausgangssubstanzen um 7 bis 10 nm zum Sichtbaren verschoben. Die geringe bathochrome Verschiebung kann mit dem Vorliegen einer in Konjugation zum Ring stehenden Carbonyl-Gruppe in Einklang gebracht werden.

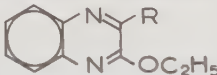
| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div>UV-Maxima von</div> <div style="text-align: center;">  </div> <div>in n-Hexan</div> </div> |                       |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| R                                                                                                                                                                                                                                                                  | $\lambda_{max.}$ [nm] |     |     |     |     |     |     |     |
| CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                                    | 223                   | 240 | 244 |     | 317 |     | 331 |     |
| CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                   | 224                   | 240 | 244 |     | 317 |     | 330 |     |
| CHOH-CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                               | 224                   | 241 | 245 |     | 318 | 325 | 333 |     |
| CHOAc-CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                              | 226                   | 241 | 245 | 283 |     | 321 |     |     |
| CHBr-CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                               | 233                   | 244 | 248 | 289 |     |     | 331 |     |
| CO-CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                                 |                       | 242 |     | 292 |     |     |     | 340 |

Tabelle 1

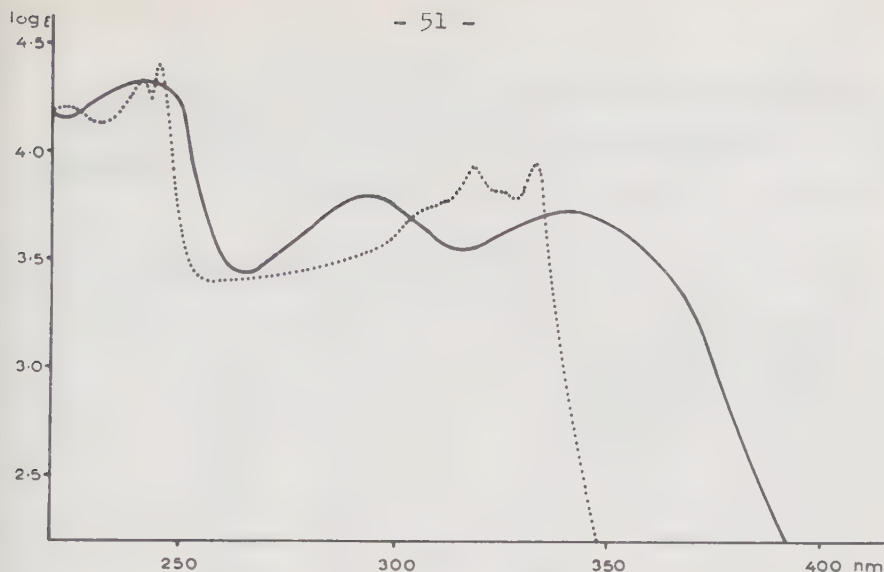


Abb.35 UV-Spektren von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43) (—) und 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -hydroxy-aethyl-chinoxalin (58) (.....), gemessen in n-Hexan

Das Vorliegen einer Carbonyl-Gruppe wird durch das IR-Spektrum (Abb.36) bestätigt. Während jedoch Acylaromaten normalerweise im Bereich um 1675/cm absorbieren, erscheint die Carbonyl-Gruppe in diesem Falle bei 1720/cm. Diese nicht unerhebliche Verschiebung ist möglicherweise damit zu erklären, daß die Keto-Gruppe auch als phenyloges Ester-Carbonyl betrachtet werden kann.

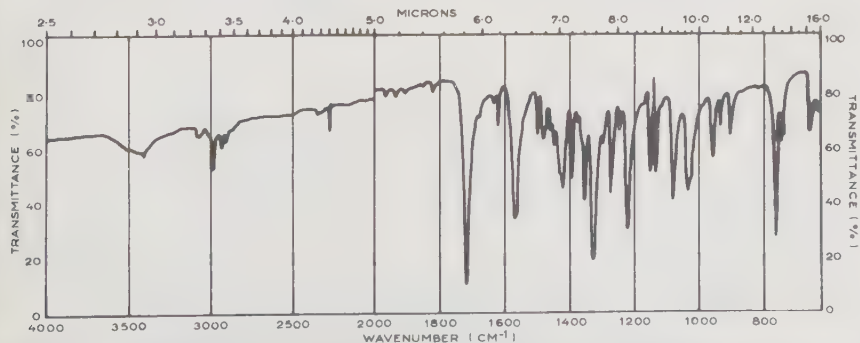


Abb.36 IR-Spektrum von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43), gemessen in KBr

Das NMR-Spektrum (Abb.37) zeigt die für die Acetyl-Verbindung (43) zu erwartenden Signale. Die Methyl-Gruppe erscheint erwartungsgemäß mit einem Singulett bei 2,76 ppm (b).

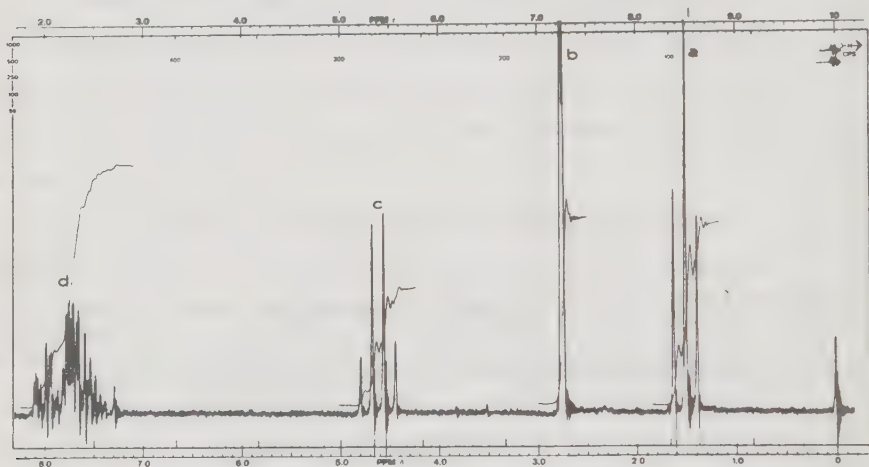
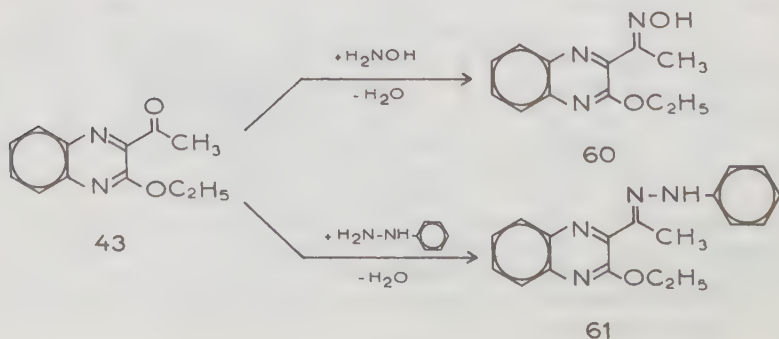


Abb.37 NMR-Spektrum von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps)

Die Keto-Gruppe des 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalins (43) ließ sich darüber hinaus auch mit Carbonylgruppen-Reagentien nachweisen. Bei der Umsetzung mit Hydroxylamin erhielt ich das Oxim (60), mit Phenylhydrazin entstand das homologe Phenylhydrazon (61).



Das farblose Oxim ( 60 ) weist im IR-Spektrum (Abb.38) eine charakteristische starke Absorption bei 3160/cm auf, die der NOH-Gruppe zuzuordnen ist.

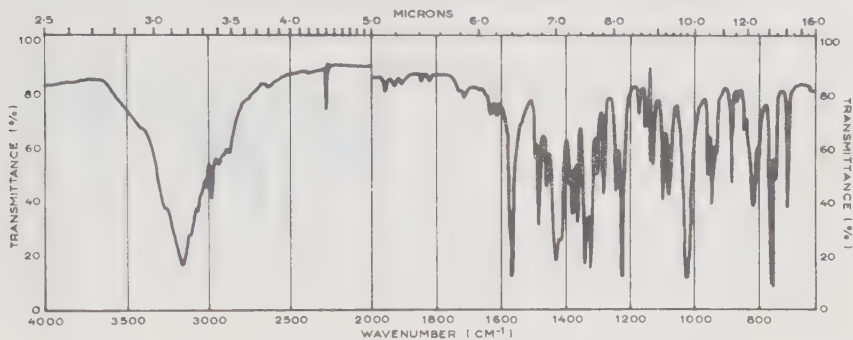


Abb.38 IR-Spektrum von 60 , gemessen in KBr

Das gelbe, in hexagonalen Blättchen kristallisierende Phenylhydrazon ( 61 ) zeigt im UV-Spektrum (Abb.39) Maxima bei 388, 280 und 229 nm.

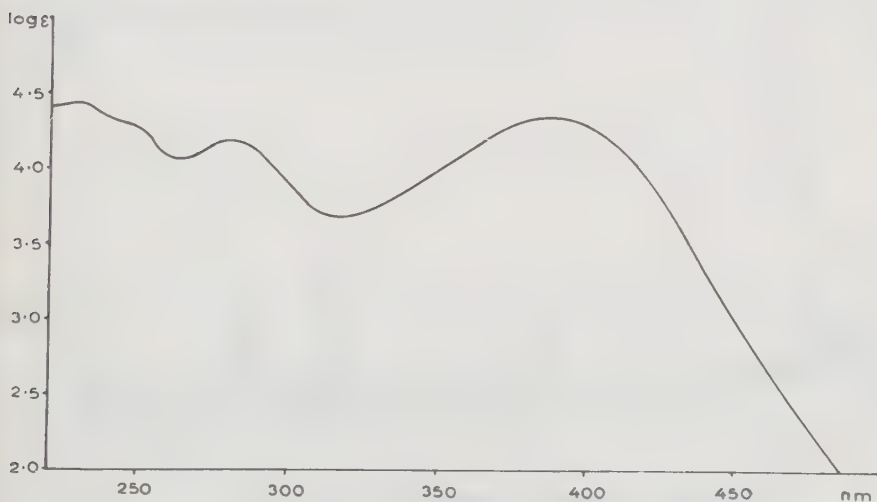


Abb.39 UV-Spektrum von 61 , gemessen in Methanol

Das IR-Spektrum des Phenylhydrazons (61) (Abb.40) zeigt eine Bande bei 3260/cm, welche der NH-Schwingung zuzuordnen ist.

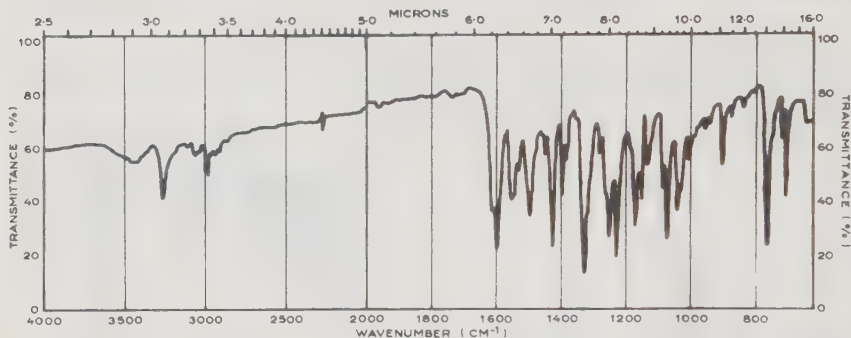


Abb.40 IR-Spektrum von 61 , gemessen in KBr

Das NMR-Spektrum (Abb.41) zeigt eine bemerkenswerte Aufspaltung der Signale sowohl für die Aethoxyl-Gruppe (a und b; e und f) als auch für die Methyl-Gruppe am 3-ständigen Substituenten (c und d).

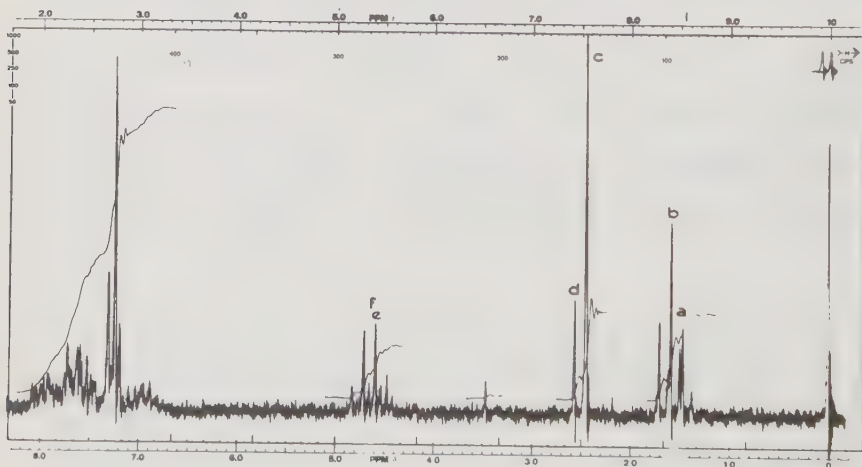
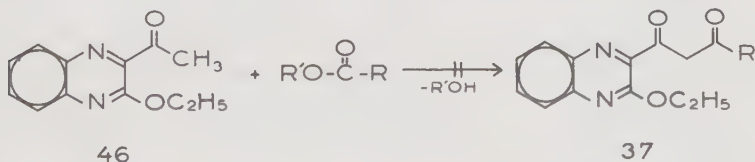


Abb.41 NMR-Spektrum von 61 , gemessen in CDCl<sub>3</sub>  
(Reg.-Ber. 500 cps)

Die Intensitäten der aufgespaltenen Signale stehen im Verhältnis von etwa 75 zu 25 Prozent. Die Aufspaltung kann möglicherweise dadurch hervorgerufen sein, daß das Phenylhydrazon ein Gemisch der beiden möglichen Stereoisomeren darstellt. Die beiden Isomeren ließen sich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie unter den angewendeten Bedingungen nicht auftrennen (Kieselgel GF 245; Benzol/Aceton/Ammoniak 25%, 75:15:7,5). Einen Hinweis auf das Vorliegen zweier stereoisomerer Phenylhydrazone lieferte jedoch auch das Schmelzverhalten der Substanz, die trotz chromatographischer Reinheit konstant einen Schmelzintervall von etwa 5 Grad zeigte.

#### 2.2.1.3. Versuche zur C-Acylierung von 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin

In Verfolgung des Zieles, einen Weg zur Synthese von 4-Pyrono [2,3-b] chinoxalin-Derivaten zu finden, versuchte ich, die Methyl-Gruppe des 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalins (43) zu acylieren.



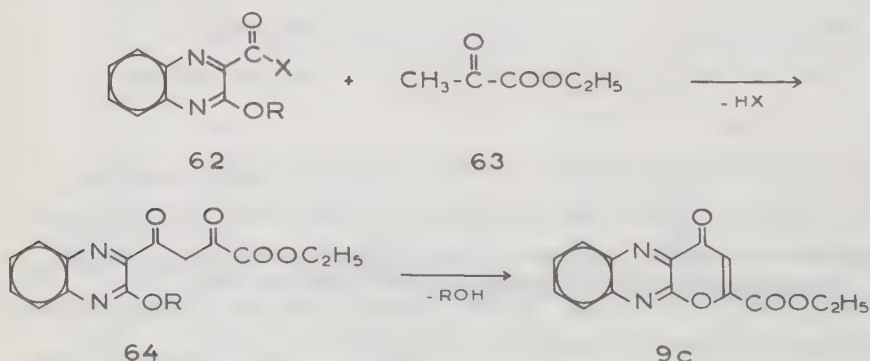
Trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen gelang es mir jedoch nicht, eine Kondensation dieser Verbindung mit den eingesetzten Estern, Essigsäureaethylester und Oxalsäurediaethylester, zu erreichen. Auch bei dem Versuch, das Acetyl-Derivat mit Orthoameisensäuretriaethylester in Gegenwart von Acetanhydrid zu kondensieren, erhielt ich die unveränderte Ausgangssubstanz zurück. Dieses Verhalten ist aus der Betrachtung der Verbindung

als phenyloger Essigsäureester nicht verständlich. Da bei der Verwendung alkalischer Kondensationsmittel stets tiefrot gefärbte Reaktionslösungen erhalten wurden, liegt die Vermutung nahe, daß zwar primär eine Reaktion zwischen der Acetyl-Verbindung 43 und der Esterkomponente eintritt, das entstehende Anion sich jedoch nicht stabilisieren kann, sondern wieder in die Ausgangsverbindungen zerfällt.

### 2.2.2. Versuche zur Synthese von 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-Derivaten, ausgehend von 2-Aethoxy-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester

#### 2.2.2.1. Darstellung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin

Im Rahmen seiner Dissertationsarbeit hatte bereits MÜLLER<sup>3)</sup> versucht, durch Claisen-Kondensationen an 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (62; X = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R = H) eine cyclisierbare Vorstufe des 4-Pyrono[2,3-b]chinoxalin-2-carbonsäureaethylesters (9c) zu erhalten.



Trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen gelang es MÜLLER nicht, bei dieser Reaktion ein Kondensationsprodukt

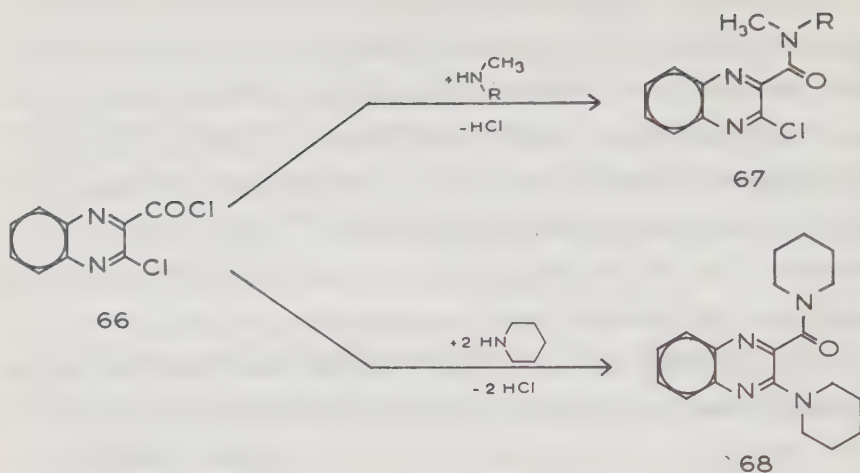
zu erhalten. Er führte das Mißlingen dieser Reaktion auf die geringe Reaktivität der Ester-Gruppe zurück und versuchte daher, an Stelle des 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäureesters das homologe Säurechlorid einzusetzen. Dieses 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid (62; X= Cl, R=H) wird als Zwischenprodukt in einer Arbeit von HABIB und REES<sup>18)</sup> aus dem Jahre 1960 erwähnt. Die Autoren geben jedoch für das mittels Thionylchlorid gewonnene Säurechlorid weder Schmelzpunkt noch Analysen an, so daß man annehmen darf, daß dieses Produkt nicht isoliert und gereinigt worden ist. MÜLLER, der diese Vorschrift nachgearbeitet hat, konnte auf dem gleichen Wege keine definierte Verbindung erhalten. Desgleichen waren auch meine Bemühungen, aus dem bei dieser Reaktion erhaltenen Rohprodukt ein definiertes Säurechlorid zu isolieren, ohne Erfolg.

Bei der Umsetzung von 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäure (65) mit Thionylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen an Dimethylformamid erhielt MÜLLER demgegenüber in quantitativer Ausbeute 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid (66):



Durch Umsetzung dieser Verbindung mit N-Methyl-anilin stellte MÜLLER das 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-N-methyl-anilid (67; R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) dar. Bei Reaktion mit Dimethylamin erhielt ich entsprechend das Dimethylamid 67, R= CH<sub>3</sub>, während die Umsetzung mit dem stärker basischen Piperidin unter den gleichen Bedingungen ein Produkt ergab, in dem beide Chloratome durch den Piperidyl-Rest ersetzt waren (68):

18) M.S.Habib u. C.W.Rees, J. chem. Soc. (London) 1960, 3389



Das IR-Spektrum des farblosen Dimethylamids (Abb.42) zeigt die erwartete Säureamidbande bei 1650/cm.

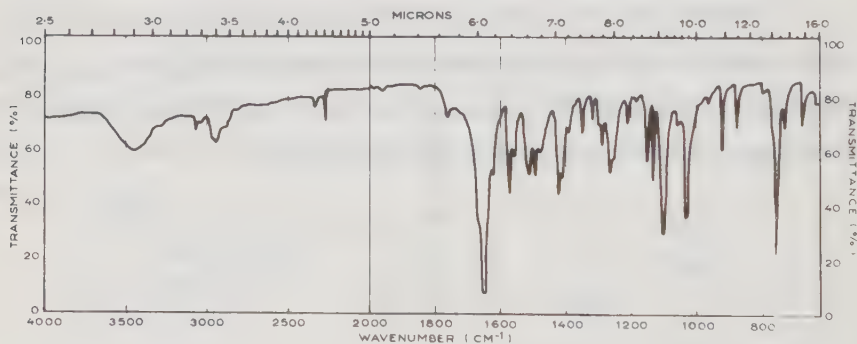


Abb.42 IR-Spektrum von 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-dimethylamid (67, R=  $\text{CH}_3$ ), gemessen in KBr

Das UV-Spektrum des gelb gefärbten 2-Piperidyl-chinoxalin-3-carbonsäure-piperidids (68) (Abb.43) zeigt Maxima bei 377 und 267 nm. Dies deckt sich mit Befunden von CHEESEMAN<sup>19)</sup>, der bei vergleichenden Untersuchungen an einer Reihe verschiedener

19) G.W.H.Cheeseman, J. chem. Soc. (London) 1958, 108

2-substituierter Chinoxalin-Derivate fand, daß eine Amin-Substitution in der 2-Stellung die stärkste bathochrome Verschiebung der UV-Maxima zur Folge hatte.

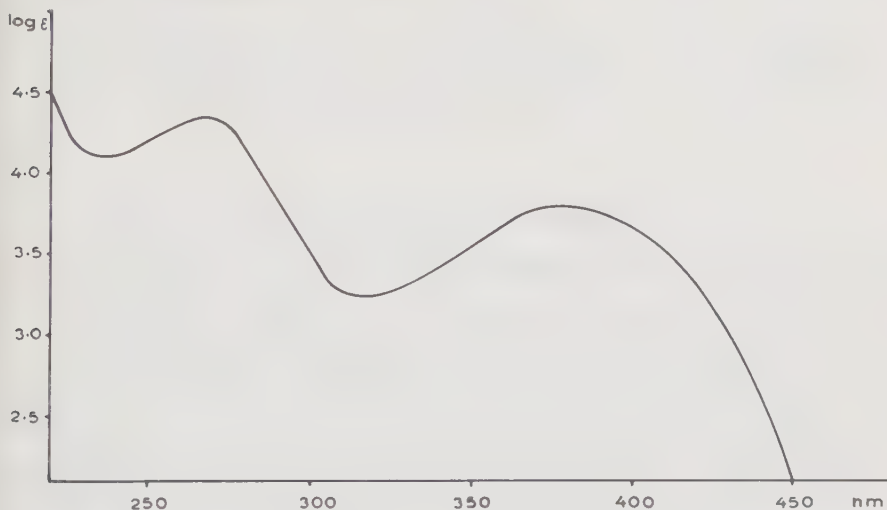


Abb.43 UV-Spektrum von 2-Piperidyl-chinoxalin-3-carbonsäure-piperidid (68), gemessen in Methanol

Im IR-Spektrum dieser Verbindung (Abb.44) erscheint eine schwach aufgespaltene Säureamid-Bande zwischen 1645 und 1655/cm.

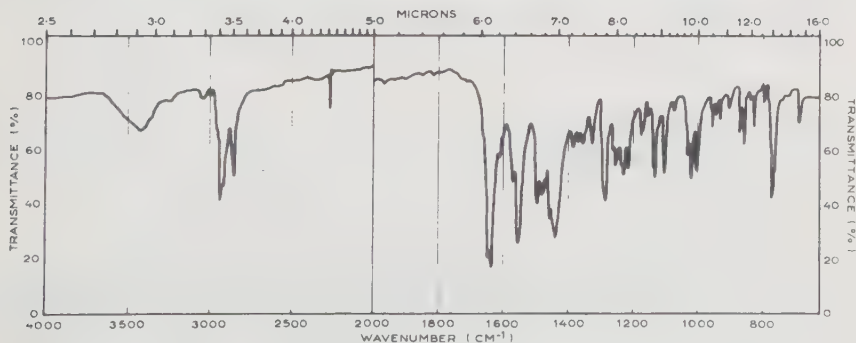
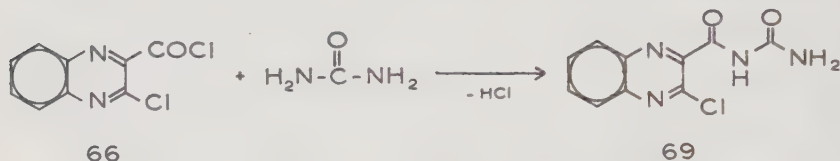


Abb.44 IR-Spektrum von 2-Piperidyl-chinoxalin-3-carbonsäure-piperidid (68), gemessen in KBr

Bei der Umsetzung des 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorids (66) mit Harnstoff erhielt ich das 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-ureid (69).



Im IR-Spektrum des Ureids 69 (Abb.45) treten drei intensive Banden im NH-OH-Gebiet bei 3400, 3320 und 3240/cm auf, die den NH-Schwingungen zuzuordnen sind. Im Carbonyl-Bereich erscheint eine breite Bande zwischen 1695 und 1715/cm, in der beide Carbonyl-Absorptionen enthalten sein dürften.

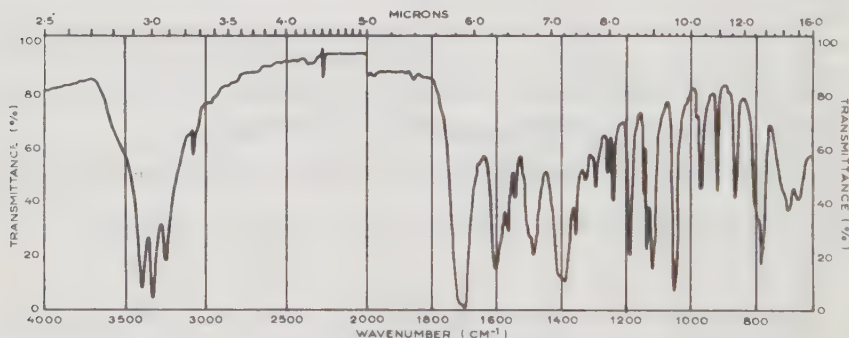
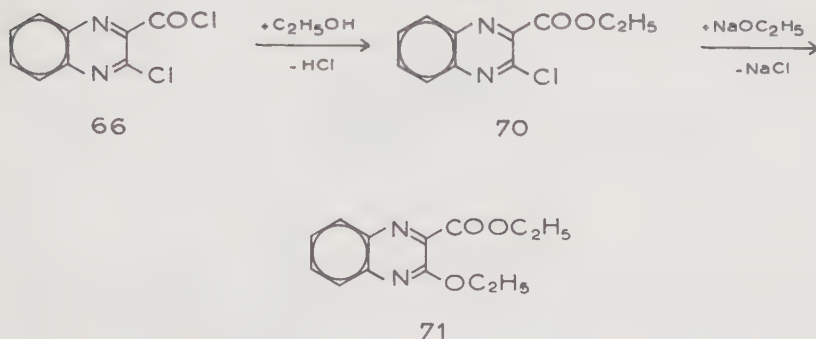


Abb.45 IR-Spektrum von 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-ureid (69), gemessen in KBr

Die Umsetzung des 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorids (66) mit Aethanol führte zu dem bereits von GOWENLOCK, NEWBOLD und SPRING<sup>20)</sup> auf einem anderen Wege dargestellten 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (70). Nach den Angaben der britischen

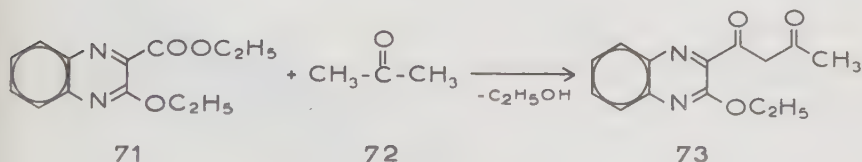
20) A.H.Gowenlock, G.T.Newbold u. F.S.Spring, J. chem. Soc. (London) 1945, 622

Autoren setzte ich diesen Ester mit Alkoholat weiter zum 2-Aethoxy-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (71) um.



Dieses 2-Aethoxy-chinoxalin-Derivat erschien mir für die beabsichtigte Claisen-Kondensation geeigneter als das von MÜLLER verwendete 2-Hydroxy-Derivat, das in Gegenwart basischer Kondensationsmittel zur Bildung schwerlöslicher Salze neigt, an denen eine weitere Umsetzung nicht mehr stattfindet.

Die Umsetzung des 2-Aethoxy-chinoxalin-3-carbonsäureaethylesters (71) mit Aceton in Gegenwart von Natriumhydrid führte zu einer schwach gelb gefärbten Verbindung, deren Analyse mit den für die Strukturformel 73 berechneten Werten übereinstimmte.



Auf eine vorliegende  $\beta$ -Dicarbonylstruktur wies der positive Ausfall der Eisen(III)chlorid-Reaktion hin, die zu einer tiefroten Lösung führte, welche sich bei Zusatz von Salzsäure nicht entfärbte.

Im UV-Spektrum der Substanz (Abb.46) erscheinen Maxima bei 341 und 245 nm.

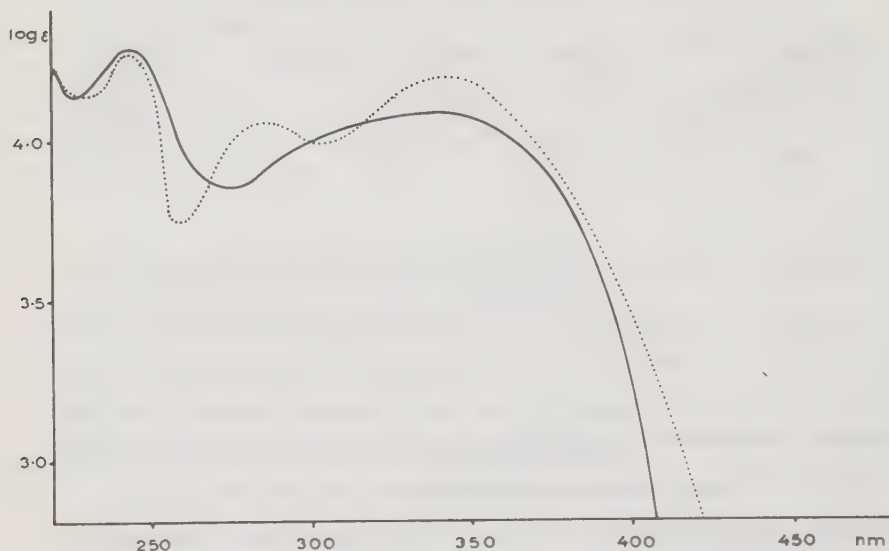


Abb.46 UV-Spektren von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73) (—) und des Enamins 80 bzw. 81 (.....), gemessen in Methanol

Im IR-Spektrum (Abb.47) erscheint die Carbonyl-Absorption bei 1600/cm.

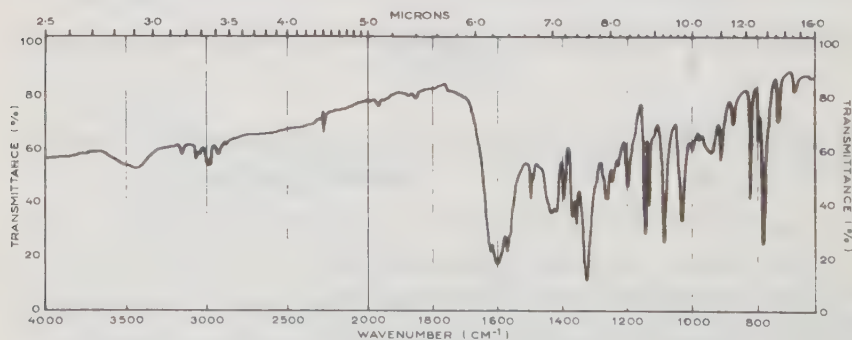
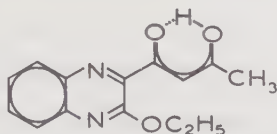


Abb.47 IR-Spektrum von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73), gemessen in KBr

Unter der Annahme einer Enolisierung läßt sich die Verschiebung der Ketoncarbonyl-Absorption zu extrem niedriger Frequenz wahrscheinlich mit der Bildung einer Wasserstoffbrücke erklären.



73

Auch das NMR-Spektrum der Verbindung (Abb.48) läßt sich nur unter der Annahme einer teilweisen Enolisierung interpretieren. Für die protonenhaltigen Glieder der  $\beta$ -Dicarbonyl-Seitenkette erscheinen jeweils zwei Signale unterschiedlicher Intensität. Bezogen auf die Signale für die Aethoxyl-Gruppe, erscheint ein Singulett für die Methyl-Gruppe am  $\beta$ -ständigen Substituenten bei 2,24 ppm (b) mit einer relativen Intensität von etwa 85 Prozent, ein weiteres bei 2,36 ppm (c) mit einer relativen Intensität von etwa 15 Prozent. Entsprechend ergänzen sich auch die Signal-Intensitäten der Methylen- und Methin-Gruppe beider Tautomeren: Bei 4,31 ppm (d) erscheint das Singulett der Methylen-Gruppe mit einer relativen Intensität von etwa 15 Prozent, bei 6,59 ppm (f) das Singulett der Methin-Gruppe mit einer relativen Intensität von etwa 85 Prozent. Das Enol-Proton erscheint, vermutlich durch Austausch mit dem deuterierten Lösungsmittel, nicht im Spektrum.

Aus dem NMR-Spektrum geht demgemäß hervor, daß die Verbindung in Chloroform zu etwa 85 Prozent in der Enolform vorliegt. Unter der Annahme, daß nur eine der beiden möglichen Enolformen vorliegt, wäre hierfür eine der beiden Formulierungen 73a oder b zutreffend, wobei ich jedoch annehme, daß der tatsächliche Zustand des Moleküls am besten durch die Grenzformeln 73c und d

beschrieben wird.

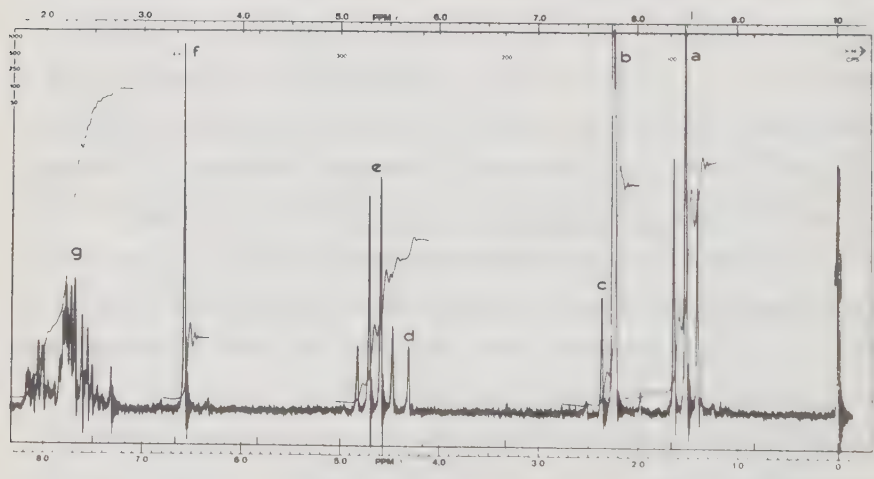
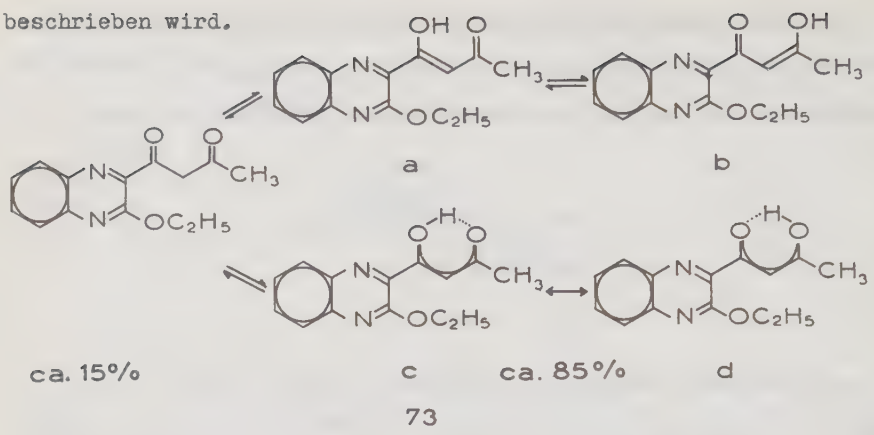
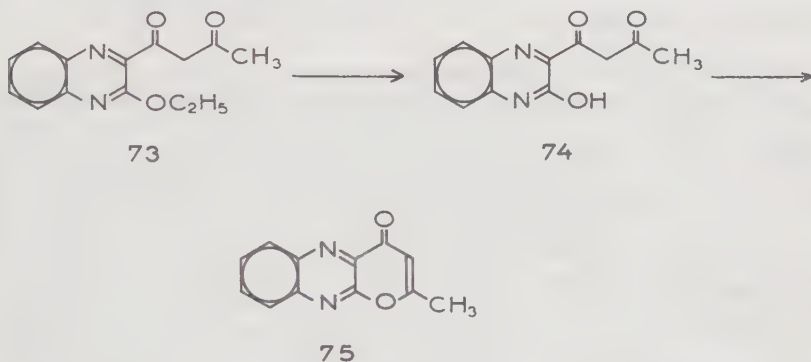


Abb.48 NMR-Spektrum von 2-Äthoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73), gemessen in CDCl<sub>3</sub> (Reg.-Ber. 500 cps)

## 2.2.2.2. Cyclisierungsversuche an 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin

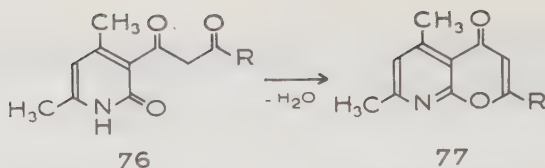
Vor der Cyclisierung des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins (73) zum 2-Methyl-4-pyrono[2,3-b]chinoxalin (75) war zunächst die Aethoxyl-Gruppe zur Hydroxyl-Gruppe zu spalten. Das Hydroxy-Derivat 74 sollte sodann durch Wasserabspaltung cyclisiert werden.



Die Spaltung von 2-Alkoxy-chinoxalinen zu 2-Hydroxy-Derivaten soll nach NEWBOLD und SPRING<sup>13)</sup> bereits beim Erhitzen mit aethanolischer Salzsäure gelingen, wie diese Autoren am Beispiel der Spaltung von 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin und 2-Aethoxy-3-chlor-chinoxalin gezeigt haben.

Wie einige gelungene Ringschlußreaktionen an strukturell ähnlichen Systemen zeigen, sollte die überwiegende Festlegung der 2-Hydroxy-chinoxaline in der cyclischen Säureamidstruktur keinen Hinderungsgrund für die Cyclisierung zum Pyron darstellen. BONSALL und HILL<sup>21)</sup> beschrieben 1967 eine Reihe gelungener Ringschlußreaktionen an einem substituierten Pyridon:

21) C.Bonsall u. J.Hill, J. chem. Soc. (London) C 1967, 1836



Die Cyclisierung gelingt nach Angabe dieser Autoren bereits beim Erhitzen mit aethanolischer Salzsäure, also unter den gleichen Bedingungen, unter denen auch die Spaltung der 2-Alkoxy-chinoxaline erfolgen soll.

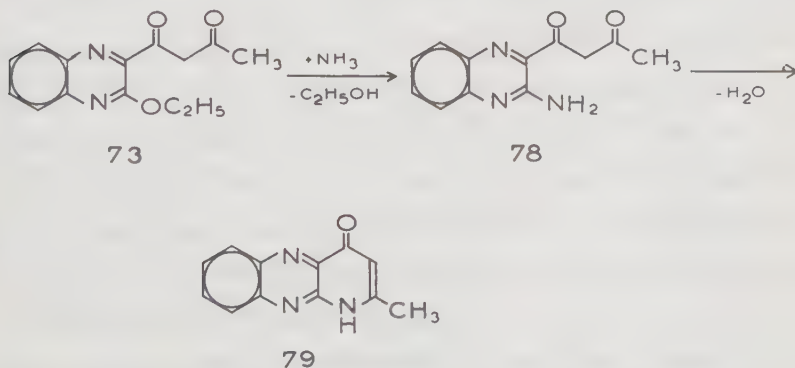
Beim Erhitzen von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73) mit azeotroper Brom- und Jodwasserstoffsäure konnte ich stets die berechnete Menge an Aethylhalogenid auffangen. Als Reaktionsprodukt erhielt ich hierbei sowie auch bei Einwirkung von wässriger oder aethanolischer Salzsäure verschiedener Konzentrationen braune amorphe Substanzen, die bis 360 Grad nicht schmolzen. Sie lösten sich leicht in Pyridin, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid mit tief dunkelbrauner Farbe. Es gelang mir jedoch nicht, diese Substanzen durch Kristallisation zu reinigen. Zur Reinigung wurden sie daher aus Dimethylformamid mittels Methanol umgefällt. Die Elementaranalysen der so gewonnenen, immer noch dunkel gefärbten Substanzen ergaben aber streuende Werte, mit denen sich eine Summenformel nicht aufstellen ließ.

Die IR-Spektren dieser Substanzen sind demgegenüber identisch. Sie zeigen eine starke Absorption im NH-OH-Gebiet. Im Carbonylbereich tritt eine breite, aufgespaltene Bande zwischen 1625 und 1665/cm auf. Da die  $\beta$ -Dicarbonyl-Seitenkette der Ausgangssubstanz, die bei 1600/cm absorbiert, bei einer einfachen Entaetherung nicht verändert wäre, sollte man für das 2-Hydroxy-3-acetoacetyl-chin-

oxalin (74) ebenfalls eine Absorption um 1600/cm erwarten. Die Annahme einer einfachen Entaetherung erscheint mir daher zweifelhaft. Andererseits läßt sich die Annahme, daß das 2-Hydroxy-Derivat 74 sogleich unter Wasserabspaltung zum 2-Methyl-4-pyrono [2,3-b]chinoxalin (75) weiterreagiert habe, nicht mit der auffälligen Absorption im NH-OH-Gebiet in Einklang bringen.

### 2.2.2.3. Umsetzungen an den Carbonyl-Gruppen des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins

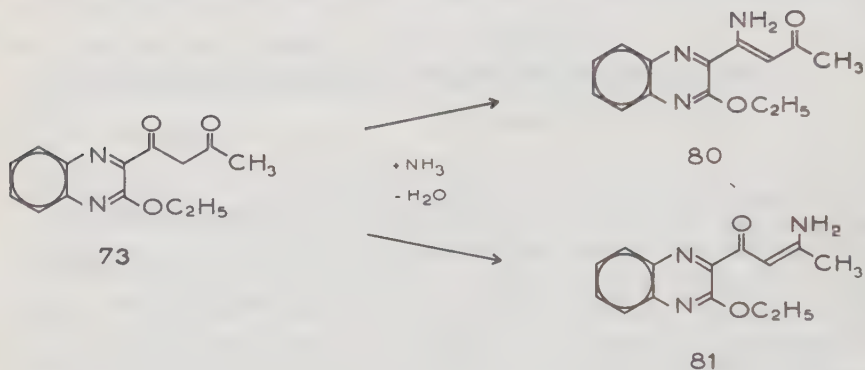
Betrachtet man die Alkoxy-Gruppen der 2-Alkoxy-chinoxaline als funktionelle Imidsäureester-Gruppen, so sollte die präparative Möglichkeit eines Austausches dieser Alkoxy-Gruppen gegen Amino-Gruppen bestehen. Eine Umsetzung dieser Art wurde von CHEESEMAN<sup>22)</sup> beschrieben. Von dieser Möglichkeit wollte ich Gebrauch machen, um das 2-Methyl-4-pyridono[2,3-b]chinoxalin (79) darzustellen.



Bei der Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (79) mit Ammoniak im Bombenrohr erhielt ich eine Substanz, deren

22) G.W.H.Cheeseman, J. chem. Soc. (London) 1955, 1808

Analyse zeigte, daß die Reaktion mit Ammoniak unter Wasserabspaltung, nicht aber unter Austritt von Aethanol erfolgt war. Das Ammoniak hatte dementsprechend nicht an der Aethoxyl-Gruppe zum 2-Amino-chinoxalin-Derivat, sondern an der Dicarbonyl-Seitenkette unter Bildung eines Enamins reagiert<sup>23)</sup>. Das entstandene Produkt kann nach 80 oder nach 81 formuliert werden.



Im NMR-Spektrum (Abb.49) erscheint die Aethoxyl-Gruppe mit Signalen bei 1,50 (a) und 4,65 ppm (c). Die Signale bestätigen, daß der Angriff des Ammoniaks nicht an der Aethoxyl-Gruppe erfolgt ist. Die Signale dieser Gruppe sind gegenüber denen der Ausgangssubstanz nicht verschoben. Die Amino-Gruppe in der Formulierung 80 sollte aber durch räumlichen Effekt die Signallage der Aethoxyl-Gruppe beeinflussen. Die Methyl-Gruppe des 3-ständigen Substituenten erscheint bei 2,09 ppm (b) und ist damit gegenüber der entsprechenden Gruppe der Ausgangssubstanz, die bei 2,24 ppm erscheint (vgl. Abb.48), um 0,13 ppm zu tieferem Feld verschoben. Verschiebungen in der gleichen Größenordnung beobachteten DUDECK und HOLM<sup>24)</sup> an Enamin-Derivaten des Acetylacetons, wenn die

23) vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957, Band XI/1, S.111

24) G.O.Dudeck u. R.Holm, J. Amer. chem. Soc. 1961, 2099

Methyl-Gruppe der Enamin-Gruppe benachbart war. Das NMR-Spektrum spricht damit eher für eine Formulierung nach 81 .

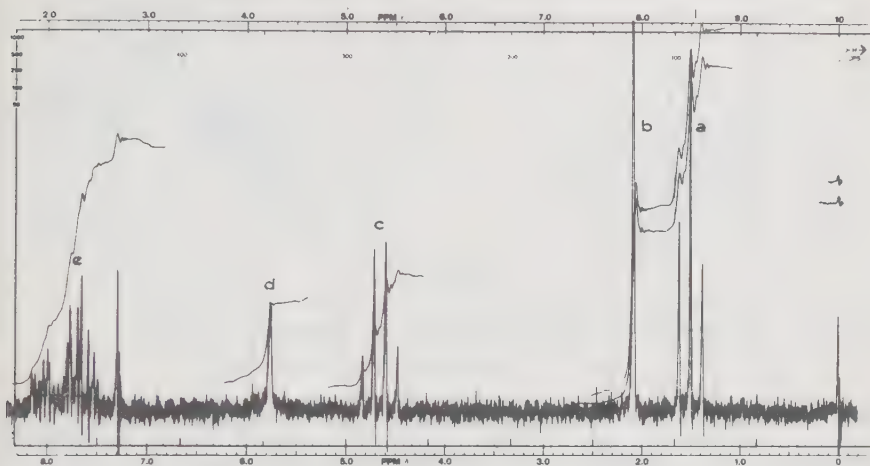
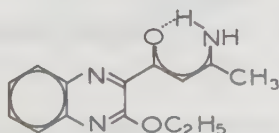


Abb.49 NMR-Spektrum von 80 bzw. 81 , gemessen in  $\text{CDCl}_3$   
(Reg.-Ber. 500 cps)

Das UV-Spektrum der Verbindung (siehe Abb.46,S.62) zeigt Maxima bei 344, 285 und 243 nm.

Das IR-Spektrum (Abb.50) zeigt zwei intensive Banden im NH-OH-Gebiet bei 3340 und 3200/cm, die der freien Amino-Gruppe zugeordnet werden können. Weniger eindeutig sind die Banden im Carbonyl-Bereich bei 1605 und zwischen 1620 und 1645/cm zuzuordnen. Die Absorption in diesem Bereich stellt vermutlich eine Überlagerung von Carbonyl-, C=C- und C=N-Schwingungen dar. Die niedrige Frequenz der Carbonyl-Absorption läßt sich auch hier wiederum mit einer Wasserstoffbrücken-Bindung erklären.



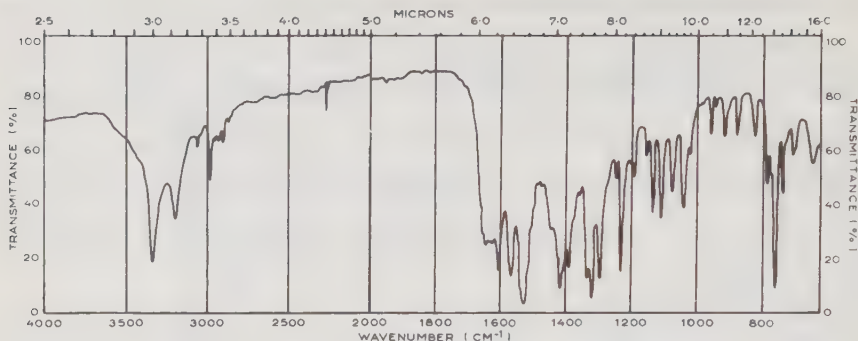
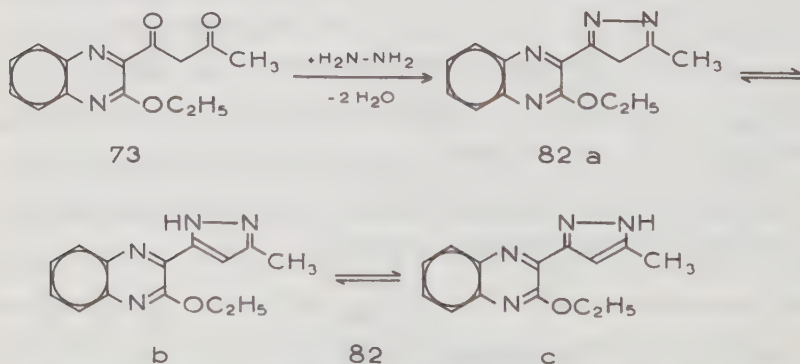


Abb.50 IR-Spektrum von 80 bzw. 81 , gemessen in KBr

Die Reaktivität der Carbonyl-Gruppen des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins (73) benutzte ich zur Umsetzung der Verbindung mit Hydrazin, Phenylhydrazin, Hydroxylamin und o-Phenylendiamin.

Bei der Umsetzung des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins (73) mit Hydrazin erhielt ich in glatter Reaktion eine farblose Substanz, deren Analyse mit den für Formel 82 berechneten Werten übereinstimmte.



Im IR-Spektrum dieser Substanz (Abb.51) fehlt die Carbonyl-Bande der Ausgangssubstanz. Bei 3240/cm tritt eine intensive

NH-Bande auf, die aus der Formulierung der Verbindung nach 82 b bzw. 82 c erklärt werden kann.

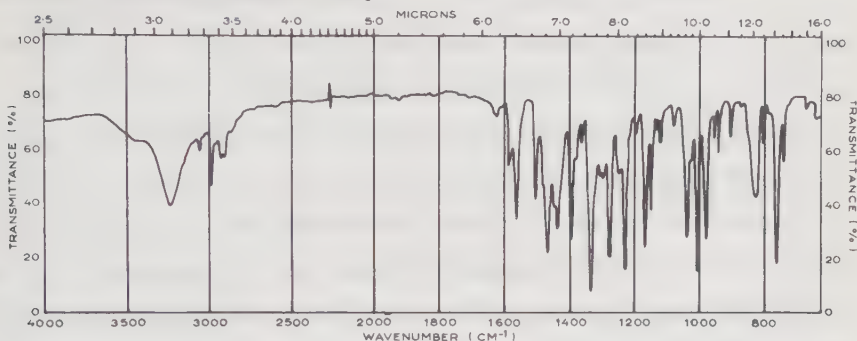


Abb.51 IR-Spektrum von 2-Aethoxy-3-(5-methyl-pyrazol-yl-3')-chinoxalin (82), gemessen in KBr

Auch das NMR-Spektrum (Abb.52) zeigt, daß die Verbindung nicht in der Struktur 82 a, sondern in einer der beiden Strukturen 82 b oder 82 c vorliegt: Ein Singulett für eine Methylen-Gruppe tritt nicht auf, wohl aber ein Methingruppen-Signal bei 6,96 ppm (d). Darüber hinaus erscheint ein NH-Proton bei 9,60 ppm (f).

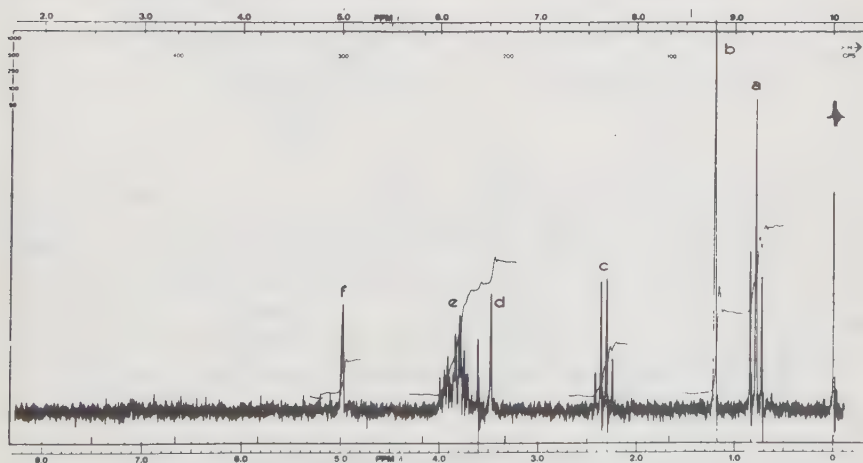
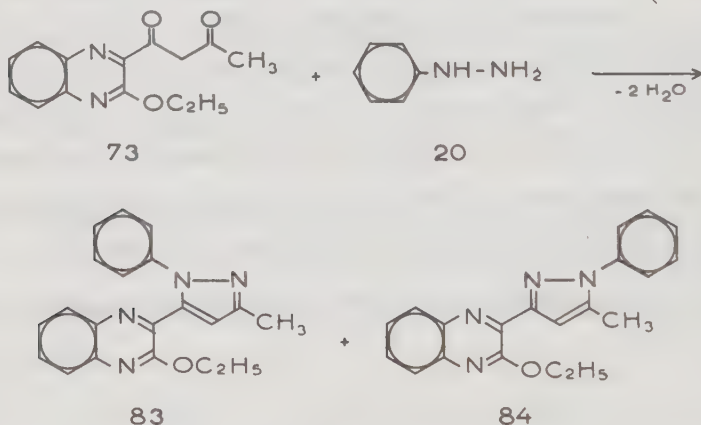


Abb.52 NMR-Spektrum von 2-Aethoxy-3-(5-methyl-pyrazol-yl-3')-chinoxalin (82), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 1000 cps)

Bei der Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73) mit Phenylhydrazin (20) erhielt ich ein farbloses Produkt, das sich bei der dünn-schichtchromatographischen Untersuchung als ein Gemisch aus zwei Substanzen erwies. Die beiden Substanzflecken lagen jedoch so eng beieinander, daß mir der Versuch einer präparativen chromatographischen Trennung beider Substanzen nicht erfolgversprechend erschien. Auch durch häufiges Umkristallisieren ließ sich eine Auftrennung des Gemisches nicht erreichen. Die Analyse dieses Gemisches stimmte mit den für die beiden Verbindungen 83 und 84 berechneten Werten überein.



Im NMR-Spektrum des Gemisches (Abb.53) treten die Signale beider Verbindungen auf. Die Intensität der Signale steht im Verhältnis von etwa 85 zu 15 Prozent. Die Signallagen beider Verbindungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Zum Vergleich sind die Signallagen des nicht phenylsubstituierten Pyrazol-Derivates 82 ebenfalls angegeben.

Das Pyrazol A der Tabelle 2 zeigt gegenüber dem nicht phenylsubstituierten Pyrazol 82 eine starke Verschiebung der Aethoxylgruppen-Signale, die durch den räumlichen Effekt des Phenyl-Restes

bedingt sein kann. Eine gegenseitige räumliche Beeinflussung von Aethoxyl- und Phenyl-Gruppe läßt sich jedoch am Kalottenmodell nur aus einer Formulierung nach 83 herleiten. Die Methyl-Gruppe am Pyrazol-Ring der Verbindung B in Tabelle 2 zeigt gegenüber der des nicht phenylsubstituierten Derivates 82 eine starke Signal-Verschiebung, die aus einer induktiven Beeinflussung dieser Gruppe durch den benachbarten Phenyl-Rest erklärt werden kann. Beide Befunde sprechen gleichermaßen für eine Zuordnung der Formel 83 zu dem Pyrazol-Derivat A, das zu 85 Prozent in dem Gemisch enthalten war, und der Formel 84 zu dem Pyrazol-Derivat B, das 15 Prozent des Gemisches ausmachte. - Das Proton am Pyrazol-Ring der Verbindung B ergibt im Spektrum kein isoliertes Signal. Wahrscheinlich ist dieses Signal im Multipllett der aromatischen Protonen enthalten, dessen Integrierung wegen des hier gleichfalls auftretenden Lösungsmittel-Signals nicht exakt ausgewertet werden kann.

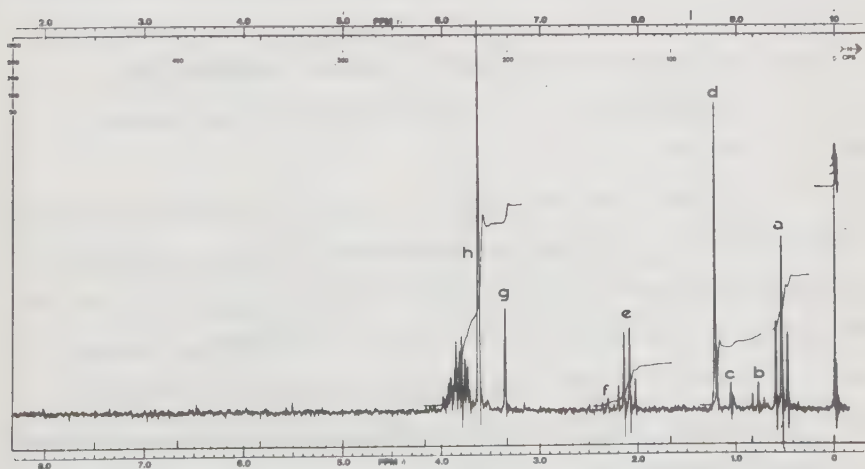


Abb.53 NMR-Spektrum des Gemisches von 83 und 84 , gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 1000 cps)

|                                                   | PHENYL-PYRAZOL<br>A (85%) | PHENYL-PYRAZOL<br>B (15%) | PYRAZOL<br>82 |  |
|---------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--|
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub> | 1,06 (a)                  | 1,56 (b)                  | 1,56 (a)      |  |
| -CH <sub>2</sub> -                                | 4,24 (e)                  | 4,66 (f)                  | 4,75 (c)      |  |
| PYRAZOL-CH <sub>3</sub>                           | 2,41 (d)                  | 2,10 (c)                  | 2,40 (b)      |  |
| PYRAZOL-H                                         | 6,70 (g)                  | 7,0 - 8,0 (h)             | 6,96 (d)      |  |
| PHENYL - H                                        |                           |                           | —             |  |
| CHINOXALIN-H                                      |                           |                           | 7,4-8,0 (e)   |  |

Tabelle 2 Signallagen in den NMR-Spektren des Gemisches von 83 und 84 (Abb.53) sowie von 82 (Abb.52) in ppm

Ähnlich wie bei der Umsetzung mit Phenylhydrazin erhielt ich auch bei der Behandlung des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins (73) mit Hydroxylamin ein Gemisch zweier Substanzen. Bei der dünnsschichtchromatographischen Untersuchung traten bei den angewendeten Bedingungen zwei Substanzflecken bei  $R_f = 0,68$  und  $0,64$  auf. Wegen der geringen Unterschiede beider  $R_f$ -Werte hielt ich auch hier eine präparative schichtchromatographische Trennung nicht für aussichtsreich.

Das Gemisch blieb auch bei häufigem Umkristallisieren heterogen. Ich versuchte daher, das Gemisch gaschromatographisch aufzutrennen. Eine orientierende Untersuchung zeigte jedoch, daß unter den angewendeten Bedingungen auch mit Hilfe der Gaschromatographie keine im präparativen Maßstab ausreichende Trennung beider Komponenten erreichbar war. Das Gaschromatogramm (Abb.54) zeigt, daß die beiden Verbindungen in einem Mengenverhältnis von etwa 75 zu 25 Prozent in dem Gemisch enthalten waren.

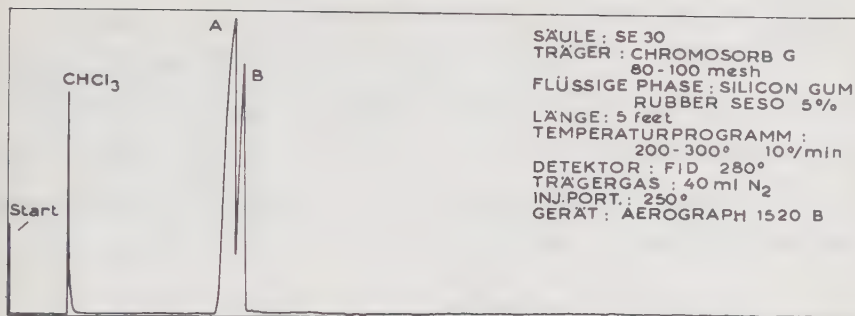
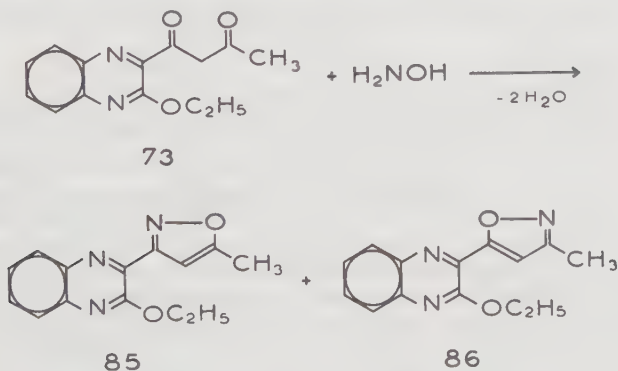


Abb.54 Gaschromatogramm einer Lösung des Gemisches von 85 und 86 in  $\text{CHCl}_3$

Die Elementaranalyse bestätigte, daß die Reaktion zwischen je einem Äquivalent Chinoxalin-Derivat 73 und Hydroxylamin unter Austritt von zwei Äquivalenten Wasser erfolgt war. Zwei unterschiedliche Produkte dieser Zusammensetzung können jedoch nur formuliert werden, wenn man die Bildung zweier isomerer Isoxazol-Derivate (85 und 86) annimmt.



Die Bildung der beiden isomeren Isoxazol-Derivate 85 und 86 wird durch das NMR-Spektrum des Gemisches (Abb.55) bestätigt. Die Signale der Aethoxyl-Gruppen beider Isomeren erscheinen nur schwach aufgespalten bei 1,53 (a) und 1,55 ppm (b) sowie bei

4,66 ppm (e). Demgegenüber erscheinen die Signale für die Methyl-Gruppe am Isoxazol-Ring deutlich bei differentem Feld, nämlich bei 2,42 (c) und 2,52 ppm (d). Auch die Signale für die Isoxazol-Protonen beider isomerer Isoxazole treten bei unterschiedlichem Feld, nämlich bei 6,72 (f) und 7,00 ppm (g) auf. Die Signal-Intensitäten stehen im Verhältnis von 75 zu 25 Prozent. Das unterschiedliche NMR-Verhalten beider Isoxazole ist in Tab.3 zusammengefaßt.

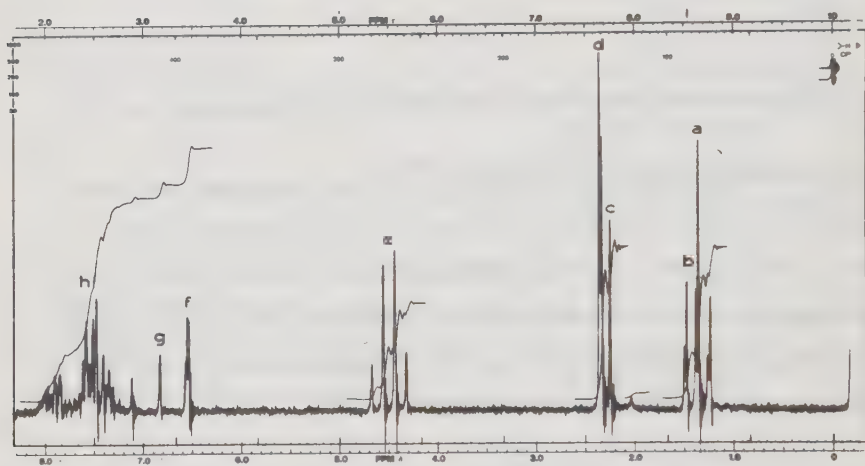
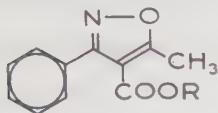


Abb.55 NMR-Spektren des Gemisches von 85 und 86 , gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps, verschoben 10 cps)

|                                  | ISOXAZOL A (75%)   | ISOXAZOL B (25%) |          |
|----------------------------------|--------------------|------------------|----------|
| 2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>3</sub>   | 1,55 (b)         | 1,53 (a) |
|                                  | -CH <sub>2</sub> - | 4,66 (e)         |          |
| ISOXAZOL-CH <sub>3</sub>         | 2,52 (d)           | 2,42 (c)         |          |
| ISOXAZOL-H                       | 6,72 (f)           | 7,00 (g)         |          |
| CHINOXALIN-H                     | 7,3 - 8,3 (h)      |                  |          |

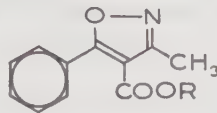
Tabelle 3 Signallagen im NMR-Spektrum des Gemisches von 85 und 86 (Abb.55) in ppm

In einer Arbeit aus dem Jahre 1962 beschrieb HYDORN<sup>25)</sup> Synthese und spektroskopische Eigenschaften der beiden isomeren Methyl-phenyl-isoxazol-4-carbonsäuren 87 und 88 .



87

R = H ( $\delta_{\text{CH}_3} = 2,75 \text{ ppm}$ )  
 R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ( $\delta_{\text{CH}_3} = 2,67 \text{ ppm}$ )



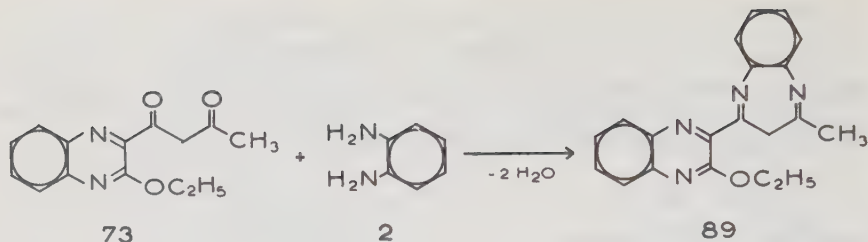
88

R = H ( $\delta_{\text{CH}_3} = 2,54 \text{ ppm}$ )  
 R = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ( $\delta_{\text{CH}_3} = 2,53 \text{ ppm}$ )

Die NMR-spektroskopischen Messungen dieser beiden Isomeren, ebenfalls in CDCl<sub>3</sub> vorgenommen, ergaben für die 5-ständige, der C-O-Bindung benachbarte Methyl-Gruppe Signale um 2,7 ppm, während die 3-ständige, der C-N-Bindung benachbarte Methyl-Gruppe Signale um 2,5 ppm ergab. Überträgt man diese Zuordnung auf die beiden vorliegenden Verbindungen 85 und 86 , so sollte entsprechend auch hier das Methylgruppen-Signal des 5-Methyl-isoxazol-Derivates 85 bei höherem Feld erscheinen als dasjenige des 3-Methyl-isoxazol-Derivates 86 . Dementsprechend kann das Isoxazol A in Tab.3, das zu 75 Prozent in dem Gemisch enthalten war, mit der Formulierung 85 als 2-Aethoxy-3-(5'-methyl-isoxazol-yl-3')-chinoxalin identifiziert werden. Dem Isoxazol B der Tab.3, zu 25 Prozent in dem Gemisch enthalten, kommt die Formulierung 86 eines 2-Aethoxy-3-(3'-methyl-isoxazol-yl-5')-chinoxalins zu.

Durch Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73) mit o-Phenylendiamin ( 2 ) sollte das 1,5-Benzodiazepin-Derivat 89 dargestellt werden.

25) A.Hydorn et al., J. org. Chemistry 27, 4305 (1962)



Ein generell anwendbares Verfahren zur Kondensation von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen mit o-Phenylendiamin veröffentlichten im Jahre 1907 THIELE und STEIMIG<sup>26)</sup>. Nach Angabe dieser Autoren werden die Hydrochloride der 1,5-Benzodiazepine erhalten, wenn man o-Phenylendiamin in methanolischer Lösung auf die  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindung einwirken läßt und anschließend mit starker Salzsäure ansäuert. Bei Anwendung dieses Verfahrens erhielt ich das Hydrochlorid von 89 nur in mäßigen Ausbeuten. Das dunkel gefärbte Salz ließ sich nicht durch Kristallisation reinigen. Aus dem rohen Salz konnte ich die freie Base in geringer Menge gewinnen.

In wesentlich besserer Ausbeute erhielt ich die Perchlorate des 1,5-Benzodiazepin-Derivates 89 nach dem Verfahren von WEISSENFELS, KACHE und KRÄUTER<sup>27)</sup>. Das Perchlorat kristallisierte aus Äthanol in Form glänzender blauschwarzer Nadeln. Durch Alkali-Behandlung des Perchlorates konnte ich die freie Base in guter Ausbeute darstellen.

Die Analyse dieser Substanz stand mit der Struktur des erwarteten 1,5-Benzodiazepins in Einklang. Das UV-Spektrum der gelbbraun gefärbten Base (Abb.56) zeigt Maxima bei 347, 305 und 248 nm. In verdünnter methanolischer Salzsäure löste sich die Substanz mit tief violetter Farbe. Diese bathochrome Verschiebung gilt als

26) J.Thiele u.G.Steimig, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 955 (1907)

27) M.Weissenfels, R.Kache u. W.Kräuter, J. prakt. Chem. 32, 166 (1967)

generelles Kriterium substituierter 1,5-Benzodiazepine. In neuerer Zeit haben sowohl WEISSENFELS<sup>27)</sup> als auch LLOID und Mitarbeiter<sup>28)</sup> die UV-Spektren einer jeweils größeren Anzahl von 1,5-Benzodiazepin-Derivaten ausgewertet. Danach weisen die UV-Spektren der Salze dieser Verbindungen im Langwelligen stets ein flach ausgebildetes Maximum auf. Die von diesen Autoren angegebenen  $\lambda_{\max}$ -Werte bewegen sich zwischen 475 und 572 nm. Entsprechend den Angaben dieser Autoren zeigte auch das von mir dargestellte 1,5-Benzodiazepin-Derivat 89 bei Messung in methanolischer 1n-Salzsäure ein flaches Maximum bei 535 nm.

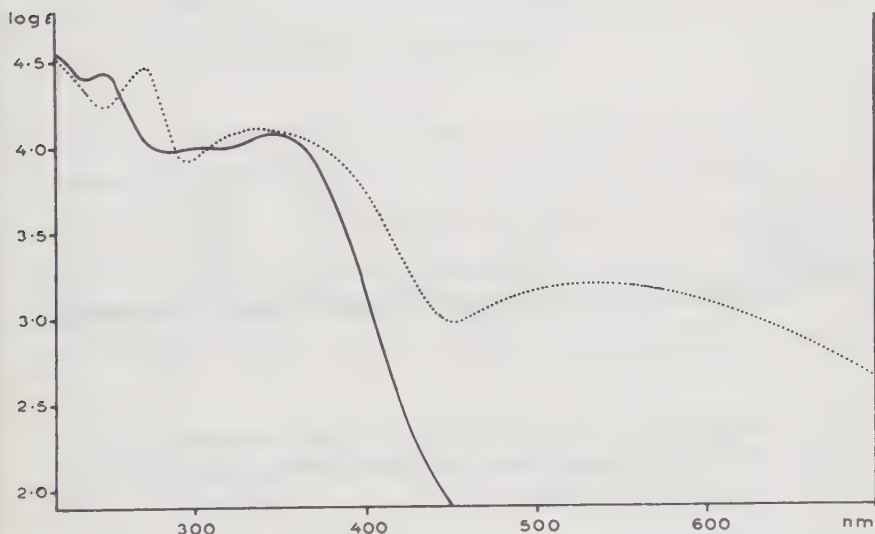


Abb.56 UV-Spektren von 2-Methyl-4-(2'-aethoxy-chinoxalin-yl-3')-1,5-benzodiazepin, gemessen in Methanol (—) und methanolischer 1n-Salzsäure (.....)

28) D.Lloid, R.H.McDougall, D.R.Marshall, J. chem. Soc. (London) 1965, 3785

Im NMR-Spektrum (Abb.57) erscheinen die Signale für die Aethoxyl-Gruppe bei 1,53 (a) und 4,64ppm (e). Die Methyl-Gruppe am 1,5-Benzodiazepin-Ring liefert zwei Singulettts bei 2,29 (b) und 2,49 ppm (c). Die Intensitäten dieser beiden Signale, bezogen auf die Signal-Intensitäten der Aethoxyl-Gruppe, verhalten sich wie 10 zu 90 Prozent. Bei 3,44 ppm (d) tritt ein Singulett auf, das der endocyclischen Methylen-Gruppe des 7-Ringes zugeordnet werden muß. Die relative Intensität dieses Signals beträgt ebenfalls 90 Prozent.

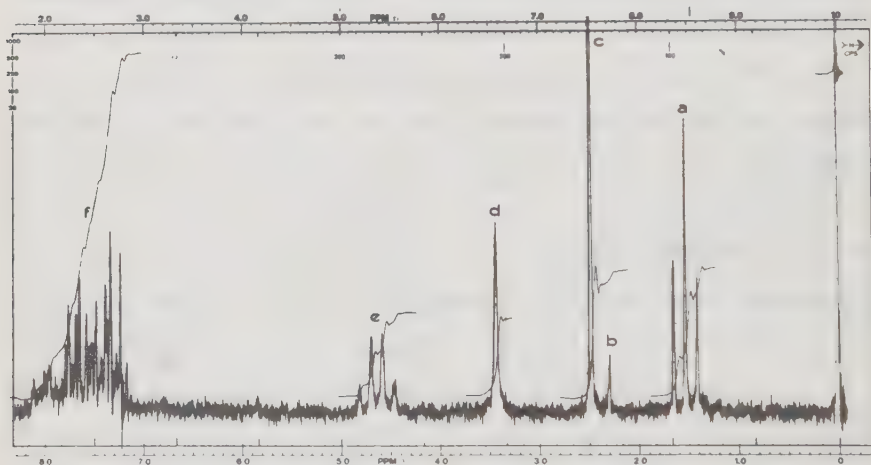
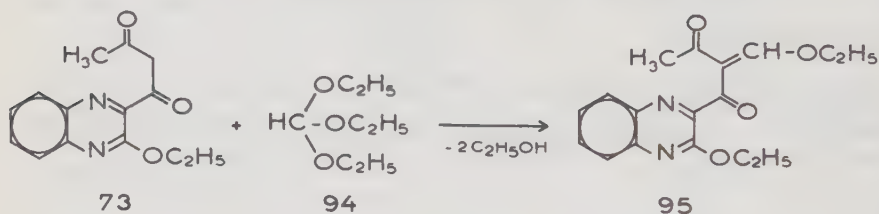


Abb.57 NMR-Spektrum von 2-Methyl-4-(2'-aethoxy-chinoxaliny-3')-1,5-benzodiazepin, gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps)

Aus dem NMR-Spektrum kann geschlossen werden, daß der 7-Ring in Chloroform zu etwa 90 Prozent in der Struktur 89a und zu etwa 10 Prozent in einer der beiden Strukturen 89b oder 89c vorliegt. Allerdings treten weder das Methin-Proton noch das NH-Proton mit isolierten Signalen in Erscheinung. Das Methingruppen-Signal ist möglicherweise im Multipllett der aromatischen Protonen enthalten,



Durch Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73) mit Orthoameisensäuretriaethylester (94) in Gegenwart von Acetanhydrid wollte ich zunächst 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetyl- $\beta$ -aethoxy-acryl-chinoxalin (95) darstellen.



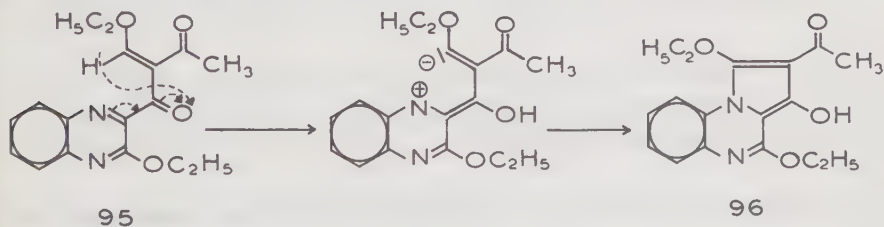
Das Rohprodukt dieser Reaktion erwies sich bei dünnsschichtchromatographischer Untersuchung als ein Gemisch mehrerer Substanzen. Das Hauptprodukt der Reaktion ergab schon bei schwachem Alkalisieren der alkoholischen Lösung ein schwerlösliches gelbes Salz, welches nach Abtrennung und Zerlegung mittels Weinsäure eine gut kristallisierende, hellgelb gefärbte Verbindung lieferte. Die Identität der so gewonnenen Verbindung mit der Hauptkomponente des Rohproduktes konnte ich wiederum dünnsschichtchromatographisch nachweisen. Eine sekundäre Reaktion beim Aufarbeiten konnte dementsprechend ausgeschlossen werden.

Ogleich die Analyse dieser Substanz mit den für das erwartete Kondensationsprodukt 95 berechneten Werten übereinstimmte, sprachen neben der bereits erwähnten sauren Eigenschaft eine Reihe weiterer Befunde gegen eine solche Formulierung. Mit Eisen(III)-chlorid ergab die Substanz einen tief blaugrün gefärbten Komplex, dessen Bildung im Gegensatz zu den erwarteten Eigenschaften einer nach 95 formulierten Substanz steht.

Auch das NMR-Spektrum dieser Substanz (Abb.57) läßt die oben formulierte Struktur zweifelhaft erscheinen. Die aromatischen

Protonen ergeben, im Gegensatz zu sämtlichen von mir untersuchten 2,3-disubstituierten Chinoxalin-Derivaten, kein einheitliches Multiplett. Drei der vier Aromaten-Protonen erscheinen mit einem Multiplett zwischen 6,9 und 7,4 ppm (f), während das fehlende Proton ein getrenntes Multiplett zwischen 7,8 und 8,2 ppm (g) liefert. Das Signal bei 9,5 ppm (h) sollte, entsprechend der Formulierung nach 95, das Methin-Proton am 3-ständigen Substituenten anzeigen. Dieses Signal verschwindet jedoch bereits bei Zusatz von D<sub>2</sub>O aus dem Spektrum und kann dementsprechend nicht das Signal eines Methin-Protons sein.

Die bemerkenswerte Aufspaltung der aromatischen Protonen legte nahe, daß das isolierte Chinoxalin-Derivat zusätzlich in der 4-Stellung substituiert war. Eine solche Substitution erschien mir unter Beachtung der Elementaranalysenwerte am besten mit einem intramolekularen Ringschluß des zunächst gebildeten Chinoxalin-Derivates 95 erklärlich.



Nach diesen Vorstellungen würde also das Alkoxyethin-Proton zunächst in die Enolisierung einbezogen. Das am Alkoxyethin-C-Atom verbliebene Elektronenpaar würde die ebenfalls durch Enolisierung entstandene Elektronenlücke am 4-N-Atom auffüllen.

Die Formulierung 96 steht in guter Übereinstimmung mit den Eigenschaften der Verbindung. Die phenolische Gruppe in der 3-Stellung würde den sauren Charakter, die positive Eisen(III)-

chlorid-Reaktion und die Austauschbarkeit gegen Deuterium gut erklären. Die Aufspaltung der Aromaten-Protonen im NMR-Spektrum im Verhältnis von 3 zu 1 fände eine zwanglose Erklärung in einer Chelat-Bildung des 9-ständigen Protons mit der 1-ständigen Aethoxyl-Gruppe.

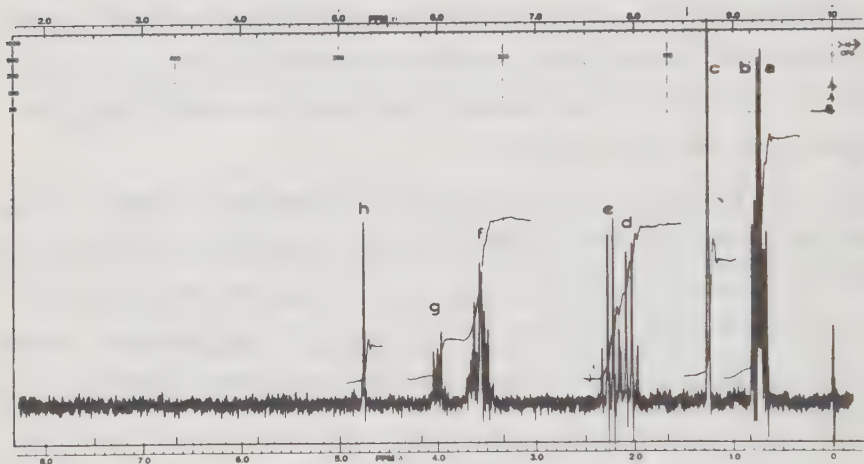
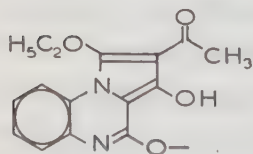
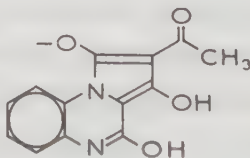


Abb.57 NMR-Spektrum von 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxypyrroloil,2-alchinoxalin (96), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 1000 cps)

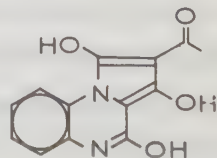
Das Massenspektrum (Abb.58) zeigt die erwartete Massenzahl von 314. Die auftretenden Bruchstücke lassen sich unter Zugrundelegung der Strukturformel 96 folgendermaßen zuordnen:



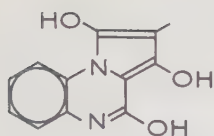
M 285



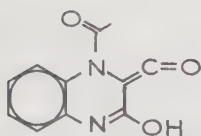
M 257



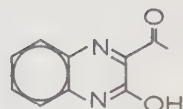
M 243



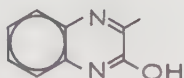
M 215



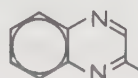
M 201



M 173



M 145



M 129

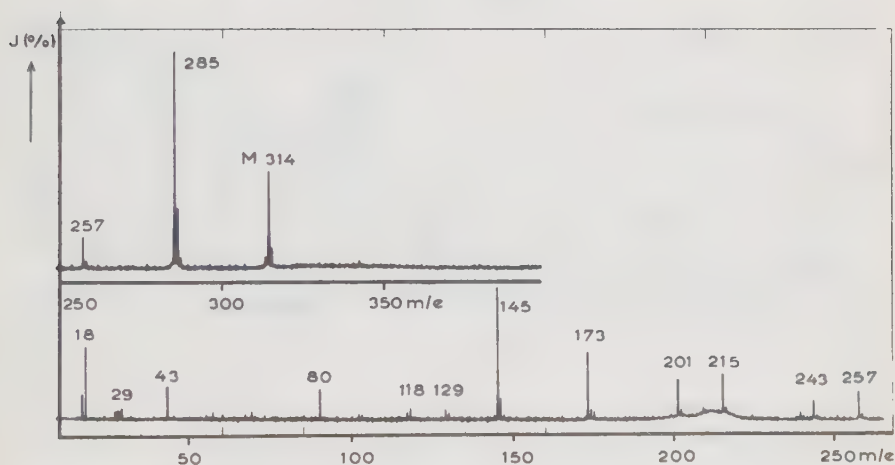
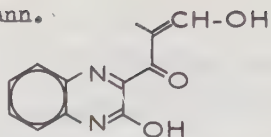


Abb.58 Massenspektrum von 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxypyrrolo[1,2-a]chinoxalin (96)

Da nur die Bruchstücke der Massenzahlen 285 und 145 mit einer erheblichen Intensität auftreten, kann eine Entscheidung zwischen der offenkettigen (95) und der cyclischen Formulierung (96) auf Grund des Massenspektrums nicht getroffen werden. Immerhin ist es unwahrscheinlich, daß bei offenkettiger Formulierung aus dem Bruchstück der Masse 215, nach Abspaltung von zwei Äquivalenten Aethylen und einem Äquivalent Keten, eine Methylen-Gruppe

abgespalten werden kann.



M 215

Im IR-Spektrum der Substanz (Abb.59) erscheint eine schwach aufgespaltene Carbonyl-Bande zwischen 1650 und 1657/cm.

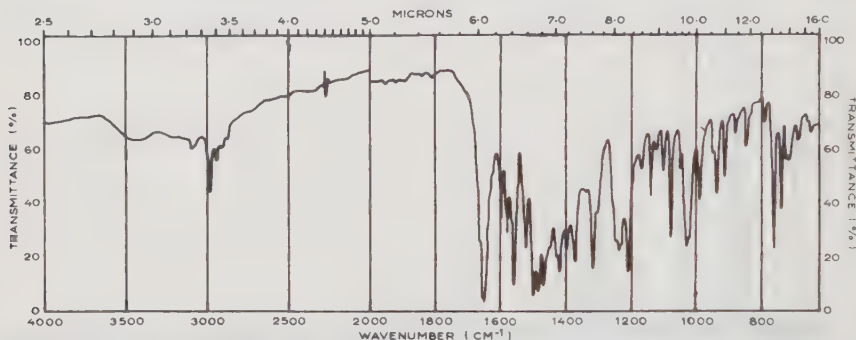


Abb.59 IR-Spektrum von 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxy-pyrrolo[1,2-a]chinoxalin (96), gemessen in KBr

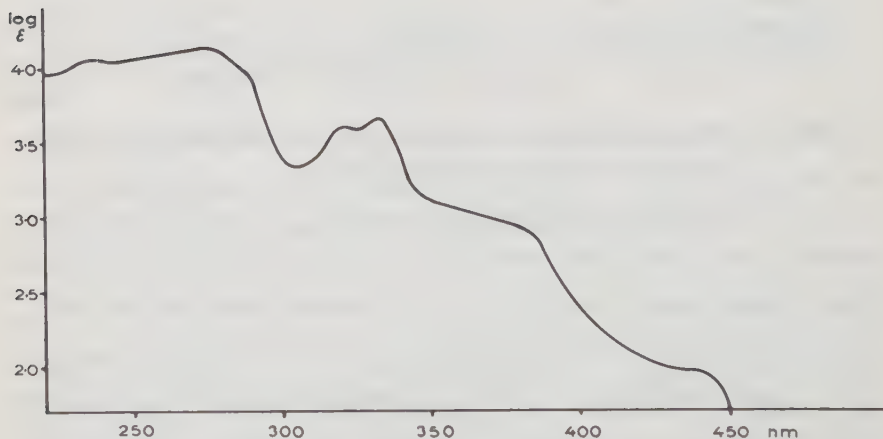
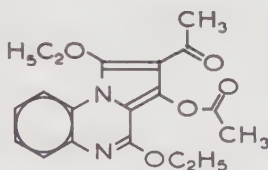


Abb.60 UV-Spektrum von 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxy-pyrrolo[1,2-a]chinoxalin (96), gemessen in Methanol

Das UV-Spektrum (Abb.60) zeigt Maxima bei 332, 321, 275 und 236 nm. Eine Vorbande erscheint zwischen 350 und 380 nm.

Eine weitere, bei der Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73) mit Orthoameisensäuretriäthylester (94) isolierte Substanz erwies sich auf Grund von Analyse und Spektren als das O-Acetyl-Derivat 97. Die Substanz ließ sich leicht zum freien Phenol 96 verseifen.



97

Im IR-Spektrum von 97 (Abb.61) treten im Carbonyl-Bereich drei Banden bei 1790, 1675 und 1627/cm auf. Die Bande bei 1790/cm kann der Acetoxy-Gruppe zugeordnet werden. Die hohe Frequenz ist für Vinylacetat-Gruppen, und zwar auch für cyclische, charakteristisch<sup>29)</sup>. Die Bande bei 1675/cm dürfte der Acetyl-Gruppe zuzuordnen sein, während die Bande bei 1627/cm vermutlich durch C=C- oder C=N-Schwingungen hervorgerufen wird.

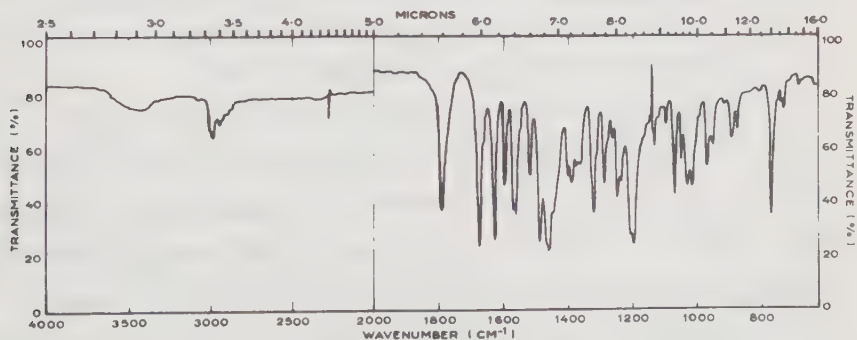


Abb.61 IR-Spektrum von 3-Acetoxy-1,4-diaethoxy-pyrrolo 1,2-a chinoxalin (97), gemessen in KBr

29) L.J.Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2.Aufl., Dr.Dietrich Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1966, S.144

Im NMR-Spektrum von 97 (Abb.62) treten die Signale zweier Aethoxyl-Gruppen bei 1,15 (a) und 1,25 ppm (b) sowie bei 4,09 (e) und 4,26 ppm (f) auf. Bei 2,10 (c) und 2,21 ppm (d) erscheinen die Singulets der beiden Methyl-Gruppen. Die vier aromatischen Protonen sind auch hier im Verhältnis von 3 zu 1 aufgespalten.

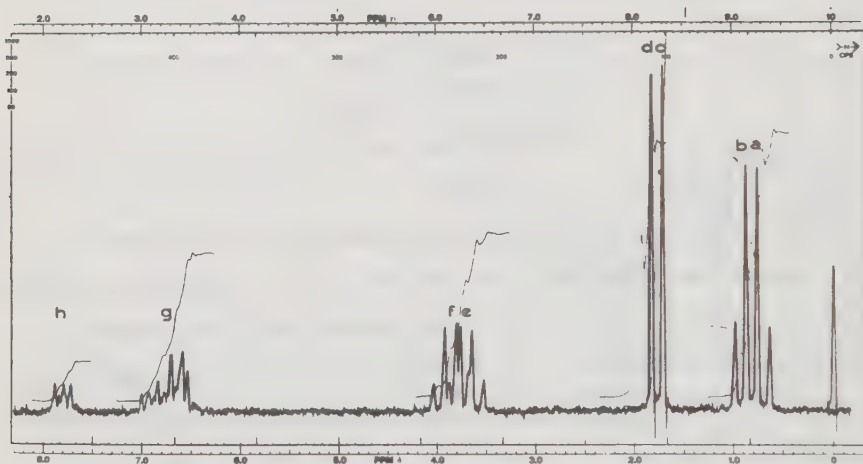


Abb.62 NMR-Spektrum von 3-Acetoxy-2-acetyl-1,4-diaethoxy-pyrrolo 1,2-a chinoxalin (97), gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (Reg.-Ber. 500 cps, verschoben 40 cps)

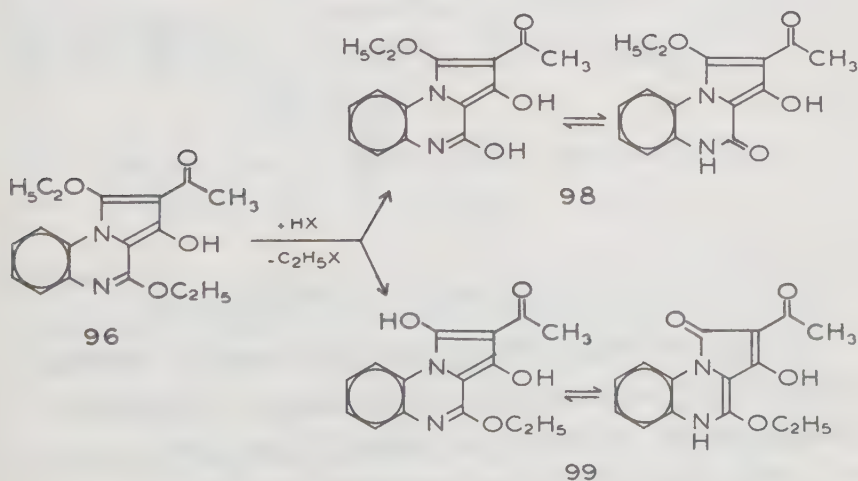
Verbindungen des gleichen Ringsystems sind sehr eingehend von TAYLOR und HAND<sup>30)</sup> und später von CHEESEMAN und TUCK<sup>31)</sup> untersucht worden. Obgleich diese Autoren das Ringsystem auf verschiedenen Wegen dargestellt haben, ist die Darstellung nach dem von mir angegebenen Verfahren noch nicht bekannt. Darüber hinaus führen sie keine in der 3-Stellung substituierten Derivate dieses

30) C.Taylor u. E.S.Hand, J.Amer.chem.Soc. 85, 770 (1963)

31) G.W.H.Cheeseman u. B.Tuck, J.chem.Soc. (London) 1965, 3678; ibid. 1966, 852

Ringsystems auf. Aus der bevorzugten Bildung dieses Ringsystems bei mannigfaltigen Reaktionen darf auf eine hohe Stabilität geschlossen werden. Unter dem Aspekt der Stabilität dürfte auch der unerwartete Verlauf der beschriebenen Umsetzung besser verständlich sein.

Beim Erhitzen des 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxy-pyrrolo [1,2-a]chinoxalins (96) in aethanolischer Salzsäure entstand nach kurzer Zeit ein nahezu farbloser Niederschlag. Beim Umkristallisieren aus Dimethylformamid erhielt ich hieraus schwach gelb gefärbte Nadeln, deren Analyse die Spaltung von nur einer der beiden Aethoxyl-Gruppen anzeigte. An Hand der oben gegebenen Struktur 96 ist dieses Ergebnis nur schwer zu verstehen, da beide Aethoxyl-Gruppen leicht spaltbar sein sollten. Ich vermute, daß die bei der Abspaltung der einen Aethoxyl-Gruppe entstehende, schwerlösliche Substanz im heterogenen System nicht weiterreagiert. Das entstandene Produkt kann nach 98 oder nach 99 formuliert werden.



Im IR-Spektrum dieser Verbindung (Abb.63) erscheinen drei Banden im NH-OH-Gebiet bei 3300, 3190 und 3130/cm. Ähnliche Bandenlagen finden sich in den Spektren der von mir untersuchten 2-Hydroxy-chinoxaline. Im Spektrum des 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäureäthylesters erscheinen Banden entsprechender Intensität bei 3315, 3160 und 3100/cm. In den Spektren des 2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalins sowie des 2-Hydroxy-3-äthyl-chinoxalins liegen diese Banden bei 3310, 3180 und 3110/cm. Die Ähnlichkeit dieser Bandenlagen legt eine Formulierung der Verbindung als 2-Hydroxy-chinoxalin nach 98 nahe. - Im Carbonyl-Bereich erscheint eine Bande bei 1668/cm, die nach den angegebenen Formulierungen sowohl ein Säureamid-Carbonyl als auch ein ungesättigtes Keton-Carbonyl anzeigt. Die Bande bei 1620/cm dürfte C=C- oder C=N-Schwingungen zuzuordnen sein, weniger wahrscheinlich ist die Zuordnung als Carbonyl-Bande.

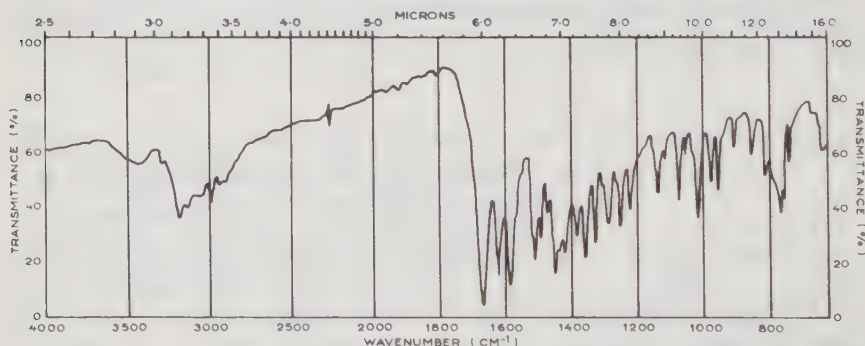


Abb.63 IR-Spektrum von 98 bzw. 99 ,gemessen in KBr

Im NMR-Spektrum der Substanz (Abb.64) erscheint die Äthoxyl-Gruppe mit Signalen bei 1,45 (a) und 4,35 ppm (c). Die Methyl-Gruppe ergibt ein Singulett bei 2,50 ppm (b), welches in dem abgebildeten Spektrum durch das Eigensignal des verwendeten

Lösungsmittels überlagert wird. Das Methylgruppen-Signal konnte jedoch durch Messung der Verbindung in  $\text{CF}_3\text{COOD}$  sichtbar gemacht werden. Im Aromaten-Bereich erscheinen wiederum zwei Multipletts mit Schwerpunkten bei 7,35 (d) und 8,37 ppm (e), die eine Aufspaltung der aromatischen Protonen im Verhältnis von 3 zu 1 anzeigen. Bei 10,8 ppm (f) tritt ein weiteres Signal auf, das einem Proton entspricht und bei Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwindet. Das zweite acide Proton der nach 98 oder 99 formulierten Verbindung erscheint demgegenüber nicht im Spektrum.

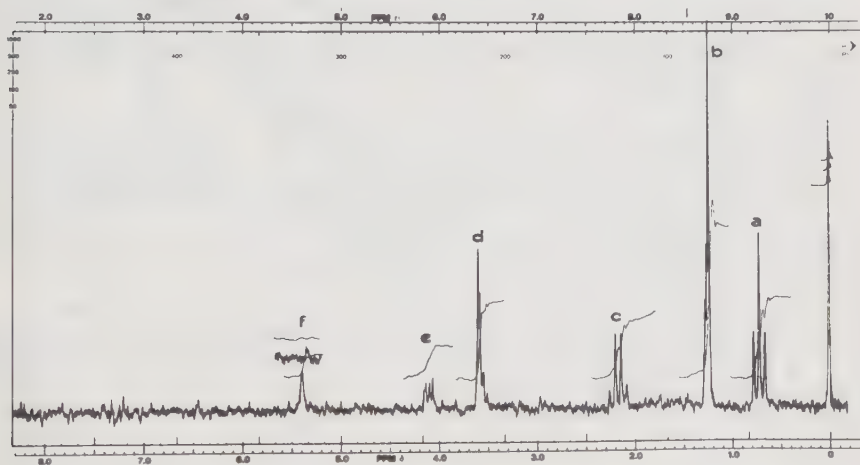


Abb.64 NMR-Spektrum von 98 bzw. 99 , gemessen in  $\text{DMSO-d}_6$   
(Reg.-Ber. 1000 cps)

Bei Umsetzung dieser Verbindung mit Hydroxylamin entstand, wie die Analyse bestätigte, ein Monoxim. Da sowohl die Verbindung 98 als auch 99 zu Bildung eines Isoxazols befähigt sein sollte, kann dieser Reaktionsablauf wiederum nur mit der Schwerlöslichkeit des Monoxims im Reaktionsmedium erklärt werden.

Im IR-Spektrum des Monoxims (Abb.65) tritt eine intensive Bande im NH-OH-Gebiet bei 3400/cm auf, die der NOH-Gruppe zugeordnet werden muß. Weiterhin erscheinen bei 3190 und 3130/cm die gleichen Banden wie im Spektrum der Ausgangssubstanz. Im Carbonyl-Bereich tritt eine intensive Bande zwischen 1650 und 1665/cm auf.

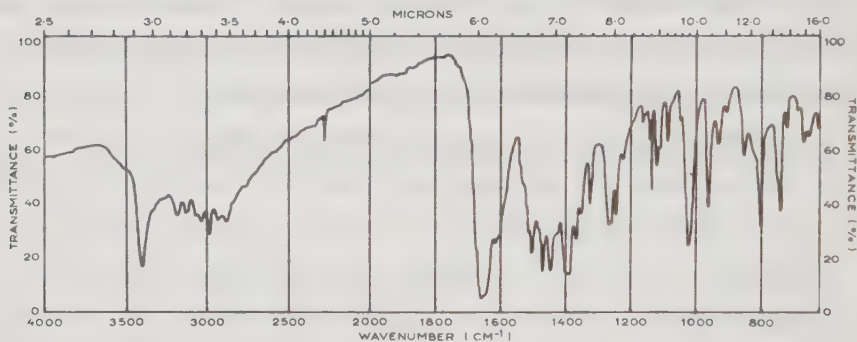


Abb.65 IR-Spektrum von 100, gemessen in KBr

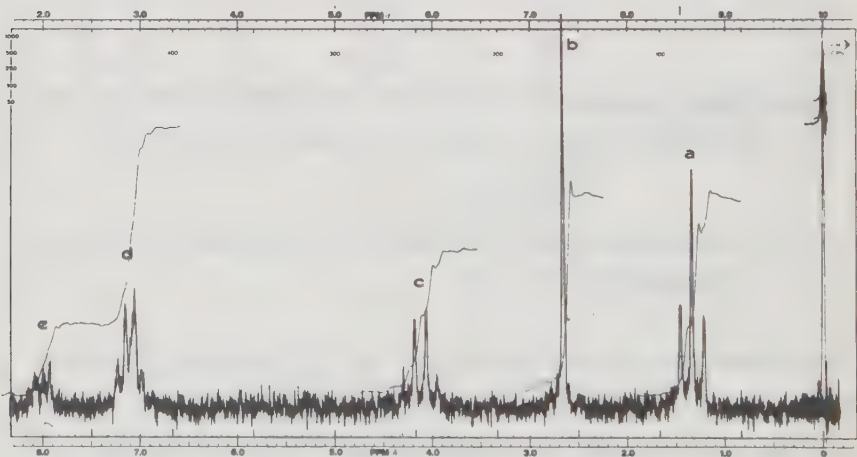
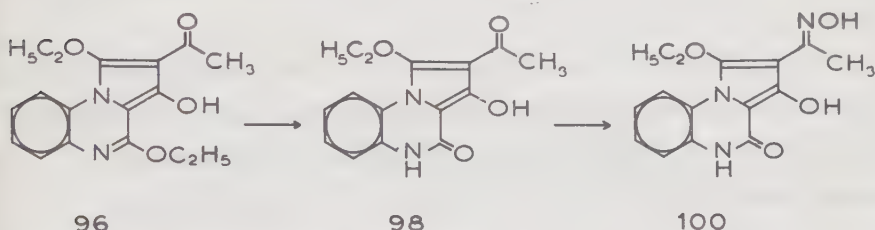


Abb.66 NMR-Spektrum von 100, gemessen in  $\text{CF}_3\text{COOD}$   
(Reg.-Ber. 500 cps, verschoben 20 cps)

Das NMR-Spektrum des Oxims (Abb.66) zeigt bei Messung in  $\text{CF}_3\text{COOD}$  erwartungsgemäß nur die Signale der Aethoxyl-Gruppe bei 1,67 (a) und 4,45 ppm (c), für die Methyl-Gruppe bei 3,00 ppm (b) sowie die beiden Multiplets der aromatischen Protonen mit Schwerpunkten bei 7,4 (d) und 8,3 ppm (e).

An Hand der Spektren kann dementsprechend keine Aussage über den Angriffspunkt des Hydroxylamins gemacht werden. Andererseits wird durch das IR-Spektrum der Ausgangssubstanz eine Formulierung nach 98 nahegelegt. Bei dieser Formulierung kann die Oxim-Bildung nur an der Acetyl-Seitenkette erfolgt sein. Insgesamt halte ich daher die folgende Formulierung für die wahrscheinlichste.



### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Umsetzungen an 2,3-disubstituierten Chinoxalin-Derivaten berichtet.

Es konnte durch Synthese bewiesen werden, daß eine erstmalig von A.PERATONER (1911) durch Umsetzung von Dibromkomensäure mit o-Phenylendiamin dargestellte Verbindung entgegen den Angaben des Autors die Struktur einer 1-Pyrano[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure besitzt.

Bei der Umsetzung von 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin mit Selen-dioxid wurde sym. Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethylen isoliert.

Bei der bereits beschriebenen Umsetzung von 2-Hydroxy-3-aethyl-chinoxalin mit Phosphoroxychlorid zu 2-Chlor-3-aethyl-chinoxalin konnte als Nebenprodukt ein roter Farbstoff, das 6-Aethyl-7-methyl-pyrrolo[1,2-a;4,5-b']dichinoxalin, isoliert werden.

Durch Umsetzung von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin mit N-Brom-succinimid wurde 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -brom-aethyl-chinoxalin dargestellt, das durch Hydrolyse und Oxydation zu 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin umgesetzt wurde.

Durch Kondensation von 2-Aethoxy-chinoxalin-3-carbonsäureaethyl-ester mit Aceton wurde 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin dargestellt. Die Verbindung reagierte mit Ammoniak zu einem Enamin, mit Hydrazin und Phenylhydrazin entstanden 3-Pyrazolyl-chinoxalin-Derivate. Mit Hydroxylamin lieferte die Verbindung 3-Isioxazolyl-chinoxalin-Derivate und mit o-Phenylendiamin ein 4-Chinoxalinyl-1,5-benzodiazepin-Derivat. Die Umsetzung der Verbindung mit Ortho-ameisensäuretriaethylester führte zu Derivaten des Pyrrolo[1,2-a]chinoxalins.

---

## EXPERIMENTELLER TEIL

---

# Inhalt

Seite

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Allgemeine Angaben.....                                                                                   | 98  |
| Darstellung der Ausgangssubstanzen.....                                                                   | 99  |
| $\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-brenztraubensäure-<br>aethylester.....                           | 100 |
| Phenylhydrazon des $\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-<br>brenztraubensäureaethylesters.....        | 101 |
| Umsetzung von $\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-<br>brenztraubensäureaethylester mit Hydrazin..... | 101 |
| 1-Pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureamid.....                                                        | 102 |
| 2-Methyl-1-pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäure-<br>methyamid.....                                     | 103 |
| Sym. Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethylen.....                                                        | 103 |
| Sym. Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethan.....                                                          | 104 |
| 6-Aethyl-7-methyl-pyrrolo[1,2-a;4,5-b']dichinoxalin.....                                                  | 105 |
| 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin.....                                                                        | 106 |
| Umsetzung von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin mit<br>Selendioxid.....                                       | 106 |
| 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -brom-aethyl-chinoxalin.....                                                        | 107 |
| 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetoxy-aethyl-chinoxalin.....                                                     | 108 |
| 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -hydroxy-aethyl-chinoxalin.....                                                     | 109 |
| 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin.....                                                                        | 110 |
| Oxim des 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalins.....                                                              | 111 |
| Phenylhydrazon des 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalins.....                                                    | 111 |
| 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-dimethyamid.....                                                         | 112 |
| 2-N-Piperidyl-chinoxalin-3-carbonsäure-piperidid.....                                                     | 113 |
| 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-ureid.....                                                               | 113 |
| 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester.....                                                          | 114 |
| 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin.....                                                                   | 115 |
| Enamin des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins.....                                                       | 116 |
| 2-Aethoxy-3-(5'-methyl-pyrazol-3')-chinoxalin.....                                                        | 117 |
| Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin<br>mit Phenylhydrazin.....                               | 117 |
| Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin<br>mit Hydroxylamin-hydrochlorid.....                    | 118 |
| 2-Methyl-4-(2'-aethoxy-chinoxalin-yl-3')-<br>1,5-benzodiazepin.....                                       | 119 |

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin<br>mit Orthoameisensäuretriaethylester..... | 120 |
| Isolierung von 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxy-<br>pyrrolo[1,2-a]chinoxalin.....            | 120 |
| Isolierung von 3-Acetoxy-2-acetyl-1,4-diaethoxy-<br>pyrrolo[1,2-a]chinoxalin.....            | 121 |
| Verseifung von 3-Acetoxy-2-acetyl-1,4-diaethoxy-<br>pyrrolo[1,2-a]chinoxalin.....            | 122 |
| 2-Acetyl-1-aethoxy-3,4-dihydroxy-pyrrolo[1,2-a]chinoxalin..                                  | 123 |
| Oxim des 2-Acetyl-1-aethoxy-3,4-dihydroxy-pyrrolo[1,2-a]<br>chinoxalins.....                 | 123 |

## Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte wurden mit dem BÜCHI-Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. TOTTOLI bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die UV-Spektren wurden mit einem ZEISS-Photometer M 4 Q II in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln angefertigt.

Die IR-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer (Modell PE 421) in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN A 60-Gerät angefertigt. Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan verwendet. Bei der Angabe der Signallagen in ppm ist die  $\delta$ -Skala zugrunde gelegt<sup>+)</sup> .

Massenspektren wurden mit einem KRUPP-CH 4-Gerät bzw. einem VARIAN M 66-Gerät ermittelt. Die Substanzen wurden in einer TO4-Ionenquelle verdampft<sup>++)</sup> .

Die Molekulargewichte wurden mit einem MECHROLAB-VAPOR-PRESSURE-Osmometer in den angegebenen Lösungsmitteln bestimmt.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Glasplatten von 20 x 20 cm unter Verwendung der CAMAG-„Sandwich“-Kammer TL-511/521 angefertigt.

Die Ausbeuteberechnungen beziehen sich auf die einmal umkristallisierten und getrockneten Reaktionsprodukte.

+ ) Herrn Dr. K. Rehse, Pharm. Inst. d. FU, möchte ich für seine Unterstützung bei der Interpretation der NMR-Spektren herzlich danken.

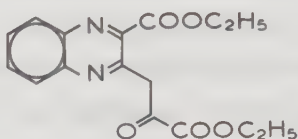
++) Herrn Dr. Neudert und Herrn Dr. Schultz von der Fa. Schering möchte ich herzlich für die Aufnahme einiger NMR- und Massenspektren danken.

## Darstellung der Ausgangssubstanzen

- 1.) 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (17) wurde nach dem Verfahren von H.DAHN und H.HAUTH<sup>8)</sup> dargestellt. Das zur Darstellung des 2,3-Dioxo-buttersäureaethylesters benötigte  $N_2O_4$  wurde aus einer Mischung von Arsentrioxid und konzentrierter Salpetersäure entwickelt.  
Schmelzpunkt:  $74^{\circ}$   
Ausbeute: 45% d.Th., berechnet auf Acetessigsäureaethylester als Ausgangssubstanz
  
- 2.) 2-Hydroxy-3-alkyl-chinoxaline wurden nach der allgemeinen Vorschrift von D.C.MORRISON<sup>15)</sup> unter Verwendung äquimolarer Mengen an 2-Oxo-carbonsäure und o-Phenylendiamin dargestellt. Die Lösungen der beiden Ausgangssubstanzen wurden unter Rühren in einem Guß vereinigt und die Mischung über Nacht im Kühlschrank ( $0^{\circ}$ ) aufbewahrt. Die entstandenen Verbindungen wurden einmal aus Aethanol/Wasser umkristallisiert.  
2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalin, ..... Schmelzpunkt:  $245^{\circ}$   
Ausbeute: 70% d.Th.  
2-Hydroxy-3-aethyl-chinoxalin (47), Schmelzpunkt:  $198^{\circ}$   
Ausbeute: 94% d.Th.
  
- 3.) 2-Hydroxy-chinoxalin-carbonsäure (65) und 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-chlorid (66) wurden nach den von H.MÜLLER<sup>3)</sup> angegebenen Verfahren dargestellt. Das Säure-chlorid 66 wurde vor weiteren Umsetzungen einmal aus Benzin umkristallisiert.

$\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-brenztraubensäureaethylester

(16 b)



Zu einer Lösung von 3,13 g Kalium (0,08 Mol) in 15 ml wasserfreiem Aethanol und 45 ml wasserfreiem Aether fügte ich 5,85 g Oxalsäurediaethylester (18) (0,04 Mol) hinzu. Die Mischung wurde 1/2 Stunde lang im Kühlschrank (0°) aufbewahrt und anschließend eine konzentrierte Lösung von 8,65 g 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureaethylester (17) (0,04 Mol) in wasserfreiem Aether zugesetzt. Der Kolbeninhalt erstarrte sogleich zu einer gelben Masse, dem Kaliumsalz des Brenztraubensäure-Derivates 16 b. Die Mischung wurde unter wiederholtem Umschütteln 2 Tage lang im Kühlschrank (0°) aufbewahrt, anschließend mit 100 ml ln-Essigsäure gut verrieben und eine Stunde lang stehen gelassen. Dabei setzte sich der freie Ester 16 b als rote Masse ab. Er wurde abfiltriert und zweimal aus Aethanol umkristallisiert. Es entstanden rote Nadeln vom Schmelzpunkt 135°.

Ausbeute: 10,5 g (83% d.Th.)

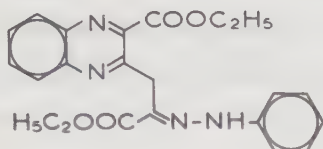
$C_{16}H_{16}N_2O_5$  (316,320)

Ber.: C 60,75    H 5,10    N 8,86

Gef.: C 60,50    H 4,98    N 8,66

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 309, 304

Phenylhydrazon des  $\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-brenztraubensäureaethylesters (21)



3,16 g 16 b (0,01 Mol) wurde in wenig Essigsäureaethylester gelöst und eine Lösung von 2,16 g Phenylhydrazin (20) (0,02 Mol) in 50 ml 50proz. Essigsäure zugesetzt. Die Mischung wurde 1/2 Stunde lang unter ständigem Rühren rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Wasser ausgefällt und abfiltriert. Zweimal aus Methanol umkristallisiert, entstanden hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 142-144°.

Ausbeute: 3,13 g (77% d.Th.)

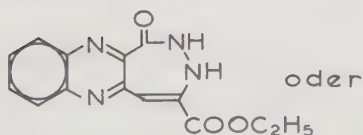
$C_{22}H_{22}N_4O_4$  (406,450)

Ber.: C 65,01 H 5,46 N 13,79

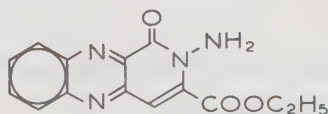
Gef.: C 65,24 H 5,44 N 14,06

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 381, 375

Umsetzung von  $\beta$ -(2-Carbaethoxy-chinoxalin-yl-3)-brenztraubensäureaethylester mit Hydrazin (25 oder 24)



oder



3,16 g 16 b (0,01 Mol) und 3,17 g 80proz. Hydrazin-hydrat (0,05 Mol) wurden in 50 ml 50proz. Essigsäure 1/2 Stunde lang rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Abscheidung des Reaktionsproduktes durch Zusatz von Wasser vervollständigt und der gelbbraune Niederschlag abfiltriert. Zweimal aus DMFA/Wasser umkristallisiert, entstanden gelbrote Blättchen, die sich bei 263-265° zersetzten.

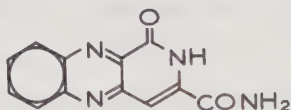
Ausbeute: 0,43 g (15% d.Th.)

$C_{14}H_{12}N_4O_3$  (284,282)

Ber.: C 59,15    H 4,26    N 19,71

Gef.: C 59,20    H 4,31    N 20,00

1-Pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäureamid (32d)



1,58 g 16 b (0,005 Mol) wurde in ein Bombenrohr von etwa 200 ml Rauminhalt eingebracht und unter Kühlung mittels flüssiger Luft etwa 3 ml verflüssigtes Ammoniak zugesetzt. Nach dem Einschmelzen wurde die Mischung 20 Stunden lang einer Temperatur von 50° ausgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde zweimal aus DMFA umkristallisiert. Es entstanden gelbe Nadelchen. Verfärbung und Sublimation ab 250°, Zersetzung wenig oberhalb 360°.

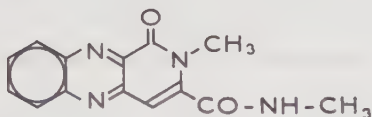
Ausbeute: 0,25 g (21% d.Th.)

$C_{12}H_8N_4O_2$  (240,228)

Ber.: C 60,00    H 3,36    N 23,33

Gef.: C 59,82    H 3,74    N 22,95

2-Methyl-1-pyridono[3,4-b]chinoxalin-3-carbonsäuremethyramid  
(32a)



1,58 g 16b (0,005 Mol) und 1,94 g 40proz. Methyamin (0,025 Mol) wurden in 20 ml Aethanol 24 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad rückfließend erhitzt. Es entstand ein gelber Niederschlag, der nach dem Erkalten abfiltriert und aus DMFA umkristallisiert wurde. Es entstanden gelbe Nadelchen, die sich bei 305° zersetzten.

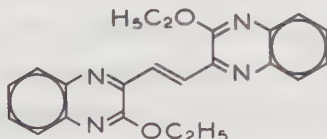
Ausbeute: 0,15 g (11% d.Th.)

$C_{14}H_{12}N_4O_2$  (268,282)

Ber.: C 62,68 H 4,51 N 20,89

Gef.: C 62,41 H 4,77 N 20,65

Sym. Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethylen (44)



37,6 g 2-Aethoxy-3-methyl-chinoxalin (39) (0,2 Mol) wurde in 50 ml Dioxan unter Erwärmen gelöst und eine Lösung von 22,2 g Selendioxid (0,2 Mol) in einer Mischung von 100 ml Dioxan und

15 ml Wasser zugefügt. Das Gemisch wurde unter ständigem Rühren 5 Stunden lang rückfließend erhitzt und anschließend noch heiß durch ein Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand zweimal aus Dioxan umkristallisiert. Es entstanden hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 174-175°.

Ausbeute: 7,5 g (20% d.Th.)

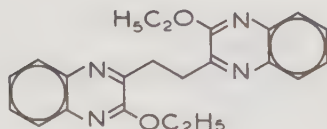
$C_{22}H_{20}N_4O_2$  (372,334)

Ber.: C 70,94 H 5,41 N 15,05

Gef.: C 71,22 H 5,38 N 15,17

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 368, 374

Sym. Bis-(2-aethoxy-chinoxalin-yl-3)-aethan (45)



1,86 g 44 (0,005 Mol) wurde in 200 ml Dioxan in der Wärme gelöst und nach Zusatz von 200 mg Palladium auf Kohle 1 Stunde lang bei 65° hydriert. Der Wasserstoffverbrauch betrug 120 ml (0,005 Mol). Die Mischung wurde filtriert und das Dioxan unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Aethanol umkristallisiert. Es entstanden schwach gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 168-169°.

Ausbeute: 1,71 g (91% d.Th.)

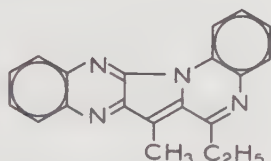
$C_{22}H_{22}N_4O_2$  (374,350)

Ber.: C 70,56    H 5,92    N 14,97

Gef.: C 70,77    H 5,96    N 15,10

Molekulargewichtsbestimmung ( $\text{CHCl}_3$ ): 360, 362

6-Aethyl-7-methyl-pyrrolo[1,2-a;4,5-b']dichinoxalin (50)



Bei der Darstellung von 2-Chlor-3-äthyl-chinoxalin (48) aus 40,0 g 2-Hydroxy-3-äthyl-chinoxalin (47) nach der Vorschrift von L'ITALIEN und BANKS<sup>14)</sup> erhielt ich ein rötlich gefärbtes Rohprodukt. Bei der Vakuumdestillation des Rohproduktes (150°/16 Torr) ging das von den genannten Autoren beschriebene 2-Chlor-3-äthyl-chinoxalin in einer Ausbeute von 35,0 g (79% d.Th.) über.

Der Rückstand der Vakuumdestillation ergab beim Umkristallisieren aus Dioxan ein ziegelrot gefärbtes Kristallpulver vom Schmelzpunkt 207-209°.

Ausbeute: 2,9 g (8% d.Th.)

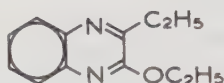
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4$  (312,380)

Ber.: C 76,90    H 5,16    N 17,94

Gef.: C 76,72    H 5,22    N 18,01

Molekulargewicht (Massenspektrogramm): 312

2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin (46)



38,5 g 2-Chlor-3-aethyl-chinoxalin (48) (0,2 Mol) wurde in 100 ml wasserfreiem Aether gelöst und unter Eiskühlung eine Lösung von 5,8 g Natrium (0,25 Mol) in 100 ml wasserfreiem Aethanol in Anteilen zugesetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde die Mischung 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit jeweils 100 ml Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherphasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und der Aether unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus n-Pentan umkristallisiert. Es entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt  $66-67^\circ$ .

Ausbeute: 37,1 g (91% d.Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (202,260)

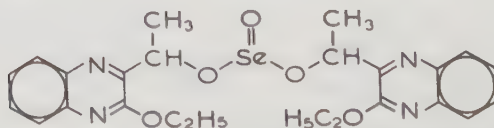
Ber.: C 71,26 H 6,98 N 13,85

Gef.: C 71,47 H 6,84 N 13,79

Molekulargewichtsbestimmung (Aceton): 198, 204

Umsetzung von 2-Aethoxy-3-aethyl-chinoxalin mit Selendioxid

(56)



5,06 g 46 (0,025 Mol) wurde in 20 ml Dioxan gelöst und eine Lösung von 2,77 g Selendioxid (0,025 Mol) in einer Mischung von 20 ml Dioxan und 4 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 5 Stunden lang rückfließend erhitzt und anschließend noch heiß durch ein Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es hinterblieb ein braunes Oel, das allmählich erstarrte. Dreimal aus Aethanol umkristallisiert, entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 174-176°, die sich beim Aufbewahren alsbald unter Bräunung zersetzten. Beim Verbrennen dieser Substanz entstand der Geruch von Selenwasserstoff. Ausbeute: 0,49 g (3,7% d.Th.) Reinsubstanz

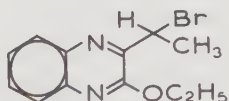
$C_{24}H_{26}N_4O_5Se$  (529,464)

Ber.: C 54,44    H 4,95    N 10,58

Gef.: C 54,51    H 4,87    N 10,98

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 444, 439, 420, 411, 375, 366

### 2-Aethoxy-3- $\alpha$ -brom-aethyl-chinoxalin (57)



8,09 g 46 (0,04 Mol), 7,48 g N-Bromsuccinimid (0,042 Mol) und 0,10 g Azobisisobuttersäurenitril wurden in 50 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde heiß filtriert und der feste Rückstand zweimal mit jeweils 50 ml Tetrachlorkohlenstoff ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingeeengt und der feste Rückstand zweimal aus Aethanol um-

kristallisiert. Es entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 108-109°. Die Substanz zersetzt sich am Licht unter grüner Verfärbung.

Ausbeute: 10,1 g (91% d.Th.)

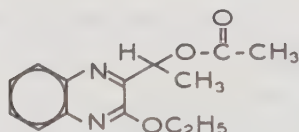
$C_{12}H_{13}BrN_2O$  (281,168)

Ber.: C 51,26    H 4,66    N 9,96

Gef.: C 51,00    H 4,45    N 9,95

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 281, 285

2-Aethoxy-3- $\alpha$ -acetoxy-aethyl-chinoxalin (59)



80,0 g 57 (0,285 Mol) und 100,0 g wasserfreies Natriumacetat (1,24 Mol) wurden in einer Mischung aus 250 ml Eisessig und 250 ml Acetanhydrid 2 Stunden lang rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt und mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Die Mischung wurde dreimal mit jeweils 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und das Methylenchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Petrolaether umkristallisiert. Es entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 63-64°.

Ausbeute: 61,6 g (83% d.Th.)

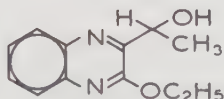
$C_{14}H_{10}N_2O_3$  (260,298)

Ber.: C 64,60 H 6,20 N 10,76

Gef.: C 64,54 H 6,08 N 10,97

Molekulargewichtsbestimmung ( $\text{CHCl}_3$ ): 253, 265, 260

2-Aethoxy-3- $\alpha$ -hydroxy-aethyl-chinoxalin (58)



54,0 g 59 (0,21 Mol) wurde in einer Mischung aus 250 ml 10proz. Natronlauge (0,63 Mol) und 500 ml Aethanol 1 Stunde lang rückfließend erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch unter vermindertem Druck auf etwa 200 ml eingengt, mit Salzsäure neutralisiert und dreimal mit jeweils 100 ml Aether extrahiert. Die Aetherphase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und der Aether unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterblieb ein rotes Oel, das durch Erhitzen in Methanol/Kohle entfärbt wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt. Das hinterbliebene Oel erstarrte alsbald zu einer farblosen Masse. Aus n-Pentan umkristallisiert, entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt  $51^\circ$ .

Ausbeute: 38,2 g (83% d.Th.)

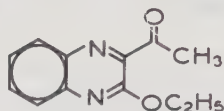
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (218,260)

Ber.: C 66,04 H 6,47 N 12,84

Gef.: C 66,07 H 6,57 N 13,06

Molekulargewichtsbestimmung ( $\text{CHCl}_3$ ): 227, 226

2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalin (43)



34,9 g 58 (0,16 Mol), 28,5 g N-Bromsuccinimid (0,16 Mol) und 13,4 g Pyridin (0,17 Mol) wurden in 500 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff unter intensivem Rühren 1/2 Stunde lang rückfließend erhitzt. Nach Abkühlung wurde 250 ml Wasser zugesetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde anschließend abgetrennt und der wässrige Rückstand erneut mit 200 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand, ein farbloses Öl, enthielt, wie dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wurde (Kieselgel GF 254; Benzol-Aceton-Ammoniak 25%, 75:15:7,5 v/v), größere Mengen des unveränderten Alkohols 58. Dieser ließ sich auch durch Vakuumdestillation (169-172°/11 Torr) nicht abtrennen. Eine Abtrennung wurde erreicht, indem das bei 0° rasch erstarrende Destillat auf einem Tonteller abgepreßt und der feste Rückstand aus n-Pentan umkristallisiert wurde. Es entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 61-62°.

Ausbeute: 12,2 g (34% d.Th.)

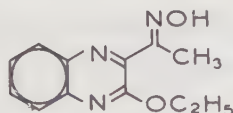
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (216,244)

Ber.: C 66,65    H 5,59    N 12,95

Gef.: C 66,83    H 5,44    N 13,25

Molekulargewichtsbestimmung ( $\text{CHCl}_3$ ): 212, 213

Oxim des 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalins (60)



2,16 g **43** (0,01 Mol) wurde in 20 ml Isopropanol unter schwachem Erwärmen gelöst und eine Lösung von 2,09 g Hydroxylaminhydrochlorid (0,03 Mol) in 12 ml 10proz. Natronlauge (0,03 Mol) zugesetzt. Die Mischung wurde 1/2 Stunde lang unter Rückfluß und ständigem Rühren erhitzt. Es entstand ein Niederschlag, der nach dem Erkalten abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Es entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 177-178°.

Ausbeute: 2,11 g (91% d.Th.)

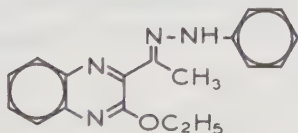
$C_{12}H_{13}N_3O_2$  (231,260)

Ber.: C 63,32    H 5,67    N 18,17

Gef.: C 63,10    H 5,65    N 18,30

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 253, 257

Phenylhydrazon des 2-Aethoxy-3-acetyl-chinoxalins (61)



1,0 g **43** (0,0046 Mol) wurde in wenig Methanol gelöst und eine Lösung von 0,6 g Phenylhydrazin (0,0055 Mol) in 12 ml

50proz. Essigsäure zugesetzt. Die Lösung wurde 1/4 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte eine gelbe Substanz aus, die aus Methanol umkristallisiert wurde. Es entstanden gelbe hexagonale Blättchen vom Schmelzpunkt 145-150°. Ausbeute: 0,9 g (64% d.Th.)

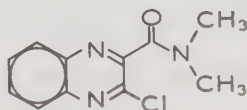
$C_{18}H_{18}N_4O$  (306,374)

Ber.: C 70,57 H 5,92 N 18,29

Gef.: C 70,30 H 6,01 N 18,52

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ , erhitzt): 274, 278

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-dimethylamid (67, R=CH<sub>3</sub>)



1,0 g 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-chlorid (66) (0,004 Mol) und 0,65 g Dimethylamin (0,015 Mol) wurden in 20 ml Benzol 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die benzolische Phase dreimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es hinterblieb ein Öl, das rasch zu einer kristallinen Masse erstarrte. Aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 98°.

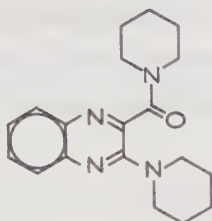
Ausbeute: 0,51 g (50% d.Th.)

$C_{11}H_{10}ClN_3O$  (235,682)

Ber.: C 56,06 H 4,28 Cl 15,04 N 17,83

Gef.: C 55,95 H 4,17 Cl 15,35 N 17,69

2-N-Piperidyl-chinoxalin-3-carbonsäure-piperidid (68)



1,0 g 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-chlorid (66) (0,004 Mol) und 1,25 g Piperidin (0,015 Mol) wurden in 20 ml Benzol 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Benzol-Phase dreimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminder-tem Druck abdestilliert. Es hinterblieb ein gelbes Oel, das sehr langsam zu gelben Kristallen erstarrte. Sie wurden aus Aethanol/Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt  $108^{\circ}$ .

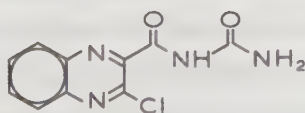
Ausbeute: 0,30 g (21% d.Th.)

$C_{19}H_{24}N_4O$  (324,433)

Ber.: C 70,34    H 7,46    N 17,27

Gef.: C 70,25    H 7,56    N 16,98

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-ureid (69)



1,0 g 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-chlorid (66) (0,004 Mol) und 1,2 g Harnstoff (0,02 Mol) wurden in 20 ml Benzol 1 Stunde lang rückfließend erhitzt. Es entstand ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Aus viel Isopropanol umkristallisiert, entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt  $242^{\circ}$ .

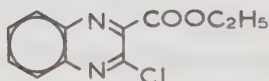
Ausbeute: 0,51 g (45% d.Th.)

$C_{10}H_7ClN_4O_2$  (250,655)

Ber.: C 47,92    H 2,82    Cl 14,14    N 22,35

Gef.: C 48,09    H 2,96    Cl 14,50    N 22,46

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-aethylester (70)



56,8 g 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-chlorid (66) (0,25 Mol) wurden in 250 ml wasserfreiem Aether gelöst und unter Eiskühlung und ständigem Rühren 18 ml Aethanol tropfenweise zugesetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde die Mischung 1 Stunde lang rückfließend erhitzt. Nach Erkalten wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterblieb ein rotbraunes Öl, das durch Vakuumdestillation ( $186-190^{\circ}/11$  Torr) gereinigt wurde. Das Destillat erstarrte alsbald zu einer kristallinen Masse. Aus n-Pentan umkristallisiert, entstanden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt  $38-40^{\circ}$  (Lit.-Fp.<sup>20</sup>):  $42^{\circ}$ ).

Ausbeute: 55 g (90% d.Th.)

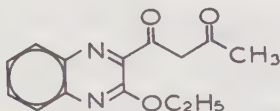
$C_{11}H_9ClN_2O_2$  (236,666)

Ber.: C 55,83    H 3,83    Cl 14,98    N 11,84

Gef.: C 55,64    H 3,76    Cl 14,94    N 12,03

Molekulargewichtsbestimmung ( $\text{CHCl}_3$ ): 237, 235

2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin (73)



24,6 g 2-Aethoxy-chinoxalin-3-carbonsäure-aethylester (71) (0,1 Mol) wurde in 50 ml wasserfreiem Aether gelöst und der Lösung 4,8 g Natriumhydrid (0,2 Mol) zugesetzt. Die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei intensivem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 11,6 g wasserfreiem Aceton (0,2 Mol) in 50 ml Aether versetzt. Wenn die Reaktion nicht gleich ansprang, fügte ich noch 0,5 ml wasserfreies Aethanol hinzu. Um das Gemisch flüssig zu halten, mußte ich wiederholt Aether zugeben. Nachdem die gesamte Aceton-Lösung verbraucht war, wurde mittels eines Wasserbades von 40-55° rückfließend erhitzt, bis nur noch wenig Wasserstoff entwickelt wurde. Dann setzte ich zur Zerstörung des überschüssigen Natriumhydrids unter ständigem Umrühren 20 ml Aethanol zu. Nach etwa 20 Minuten war die Wasserstoffentwicklung beendet. Unter Eiskühlung wurde danach eine Mischung aus 16,7 ml 12n-Salzsäure (0,2 Mol) und gestoßenem Eis zugegeben. Die wässrige Phase wurde auf neutrale Reaktion geprüft und das Gemisch unter weiterem Zusatz von Aether so lange gerührt, bis alles Feste in Lösung gegangen war. Die Aether-Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Aether ausgeschüttelt.

Die vereinigten Aetherphasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und der Aether unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Aethanol/Wasser umkristallisiert. Es entstanden schwach gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt  $83-84^{\circ}$ .

Ausbeute: 21,5 g (83% d.Th.)

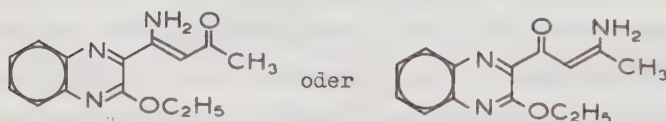
$C_{14}H_{14}N_2O_3$  (258,282)

Ber.: C 65,11 H 5,46 N 10,84

Gef.: C 65,37 H 5,36 N 10,89

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 248, 255

Enamin des 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalins (8 oder 81)



7,8 g 73 (0,03 Mol) und etwa 5 ml verflüssigtes Ammoniak wurde im Bombenrohr 24 Stunden lang einer Temperatur von  $50^{\circ}$  ausgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Ligroin umkristallisiert. Es entstanden gelbe Blättchen vom Schmelzpunkt  $108-109^{\circ}$ .

Ausbeute: 2,4 g (32% d.Th.)

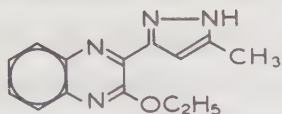
$C_{14}H_{15}N_3O_2$  (257,298)

Ber.: C 65,35 H 5,88 N 16,33

Gef.: C 65,17 H 5,87 N 16,42

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 252, 259

2-Aethoxy-3-(5'-methyl-pyrazol-yl-3')-chinoxalin (86)



1,0 g 73 (0,004 Mol) und 1,0 g 80proz. Hydrazin-hydrat (0,016 Mol) wurden in 5 ml Aethanol gelöst und 10 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Es entstand ein Niederschlag, der nach dem Erkalten abfiltriert und aus Aethanol/Wasser umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 174-175°.

Ausbeute: 0,9 g (92% d.Th.)

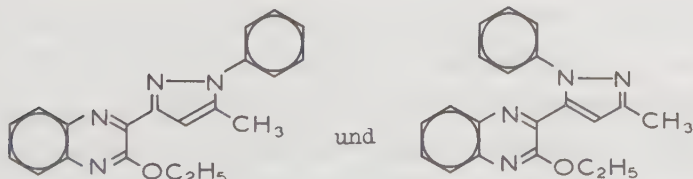
C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O (254,298)

Ber.: C 66,12 H 5,55 N 22,03

Gef.: C 65,92 H 5,45 N 22,25

Molekulargewichtsbestimmung (CHCl<sub>3</sub>): 225, 227

Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin mit Phenylhydrazin (84 und 83)



2,6 g 73 (0,01 Mol) wurde in 20 ml Isopropanol unter Erwärmen gelöst und eine Lösung von 3,2 g Phenylhydrazin (0,03 Mol) in 60 ml 50proz. Essigsäure zugesetzt. Die Mischung wurde unter

Rückfluß 30 Minuten lang erhitzt. Bei Zusatz von Wasser zur erkalteten Reaktionslösung entstand ein Niederschlag, der abfiltriert und aus Aceton/Wasser umkristallisiert wurde. Es entstand ein farbloses Kristallpulver. Im Dünnschichtchromatogramm dieser Substanz (Kieselgel GF 254; Benzol-Aceton-Ammoniak 25proz., 75:15:7,5 v/v) erschienen 2 Substanzflecken bei  $R_f = 0,70$  und  $0,68$ . Schmelzpunkt: unscharf zwischen  $110$  und  $140^\circ$ .

Ausbeute: 2,3 g (70% d.Th.)

$C_{20}H_{18}N_4O$  (330,396)

Ber.: C 72,71 H 5,49 N 16,96

Gef.: C 72,53 H 5,55 N 17,06

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 304

Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin mit Hydroxylamin-hydrochlorid (85 und 86)



2,6 g **73** (0,01 Mol) und 2,1 g Hydroxylamin-hydrochlorid (0,03 Mol) wurden in 30 ml Aethanol 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand dreimal aus Aethanol/Wasser umkristallisiert. Es entstand ein farbloses Kristallpulver. Das Dünnschichtchromatogramm dieser Substanz (Kieselgel GF 254; Benzol-Aceton-Ammoniak 25proz., 75:15:7,5 v/v) zeigt 2 Substanzflecken bei  $R_f = 0,68$  und  $0,64$ . Schmelzpunkt: unscharf zwischen  $120$  und  $150^\circ$ .

Ausbeute: 1,9 g (75% d.Th.)

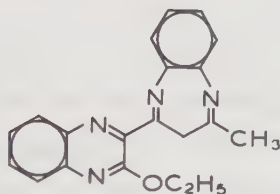
$C_{14}H_{13}N_3O_2$  (255,282)

Ber.: C 65,87 H 5,13 N 16,46

Gef.: C 65,74 H 5,17 N 16,46

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 252, 250

2-Methyl-4-(2'-aethoxy-chinoxalin-yl-3')-1,5-benzodiazepin (89)



5,16 g **73** (0,02 Mol) wurde in 200 ml Methanol gelöst und eine Lösung von 2,16 g o-Phenylendiamin (0,02 Mol) zugesetzt. Die Mischung wurde 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt. Bei Abkühlung auf 0° entstanden blauschwarze Nadeln, die aus Aethanol umkristallisiert wurden. Schmelzpunkt des Perchlorates: 220° unter Zersetzung. Ausbeute: 8,0 g (93% d.Th.)

Das Perchlorat wurde in 100 ml Aethanol suspendiert und nach Zusatz von 100 ml 10proz. Natronlauge 1 Stunde lang gerührt. Die Mischung wurde anschließend unter vermindertem Druck auf etwa 100 ml eingeeengt und dreimal mit jeweils 100 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Aether umkristallisiert. Es entstanden gelbbraune Nadeln. Schmelzpunkt: 135-136°.

Ausbeute: 4,0 g (61% d.Th.)

$C_{20}H_{18}N_4O$  (330,396)

Ber.: C 72,71 H 5,49 N 16,96

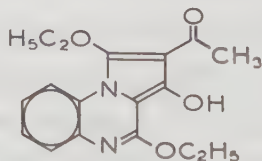
Gef.: C 72,58 H 5,52 N 17,16

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 329

Umsetzung von 2-Aethoxy-3-acetoacetyl-chinoxalin mit Ortho-  
ameisensäuretriaethylester

5,16 g **73** (0,02 Mol), 5,93 g Orthoameisensäuretriaethylester (0,04 Mol) und 6,13 g Acetanhydrid (0,08 Mol) wurden innerhalb von 4 Stunden im Ölbad kontinuierlich von 100 auf 160° erhitzt. Der entstehende Essigsäureaethylester wurde laufend über eine Kolonne abdestilliert. Nach dem Erkalten wurden die flüssigen Anteile unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und von geringen Mengen an ungelöster Substanz nachwaschend abfiltriert.

Isolierung von 2-Acetyl-1,4-diaethoxy-3-hydroxy-pyrrolo[1,2-a]  
chinoxalin (96)



Das erhaltene Filtrat wurde mit 50 ml 1n-Natronlauge geschüttelt, wobei sofort eine gelbe Substanz ausfiel, die in der

organischen Phase suspendiert blieb, so daß sich die wässrige Phase leicht abtrennen ließ. Die organische Phase wurde filtriert.

Der Rückstand wurde in 50 ml 10proz. Weinsäurelösung suspendiert und 20 Minuten lang gerührt. Anschließend wurde dreimal mit jeweils 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Aethanol umkristallisiert. Es entstanden gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt  $143-144^\circ$ . Diese Substanz konnte mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF 254; Benzol-Aceton-Ammoniak 25proz., 75:15:7,5 v/v; Sprühreagens: 1proz.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung) als der Hauptbestandteil des Rohproduktes identifiziert werden ( $R_f = 0,73$ ).  
Ausbeute: 3,1 g (49% d.Th.)

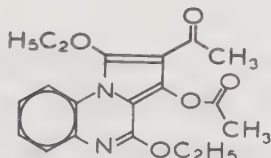
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  (314,347)

Ber.: C 64,96 H 5,77 N 8,91

Gef.: C 65,04 H 5,70 N 9,15

Molekulargewicht (Massenspektrogramm): 314

Isolierung von 3-Acetoxy-2-acetyl-1,4-diaethoxy-pyrrolo[1,2-a]chinoxalin (97)



Das nach Abtrennung des gelben Salzes erhaltene Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand zweimal

aus Ligroin umkristallisiert. Es entstanden nahezu farblose Nadeln vom Schmelzpunkt  $124-125^{\circ}$ .

Ausbeute: 2,0 g (28% d.Th.)

$C_{19}H_{20}N_2O_5$  (356,385)

Ber.: C 64,04 H 5,66 N 7,86

Gef.: C 64,14 H 5,74 N 8,01

Molekulargewichtsbestimmung ( $CHCl_3$ ): 331, 337

Verseifung von 3-Acetoxy-2-acetyl-1,4-diaethoxy-pyrrolo[1,2-a]chinoxalin

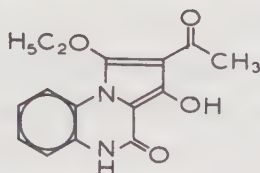
1,07 g 97 (0,003 Mol) wurde in 10 ml Aethanol gelöst und 10 ml 10proz. Natriumcarbonatlösung (0,01 Mol) zugesetzt. Die Mischung wurde 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Weinsäure angesäuert. Die Mischung wurde mit 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Aethanol umkristallisiert. Es entstanden gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt  $143-144^{\circ}$ . Der Mischschmelzpunkt mit der Substanz 96 zeigte keine Depression.

Ausbeute: 0,9 g (95% d.Th.)

Bei späteren Umsetzungen von 73 mit Orthoameisensäuretriäthylester wurde das Rohprodukt nach Entfernung der in Methylenchlorid schwerlöslichen Anteile unmittelbar der hier beschriebenen Verseifung unterworfen. Als einziges Produkt wurde bei diesem Verfahren die Verbindung 96 isoliert.

Ausbeute: 5,2 g (83% d.Th.)

2-Acetyl-1-aethoxy-3,4-dihydroxy-pyrrolo[1,2-a]chinoxalin (98)



6,29 g **96** (0,02 Mol) wurden in einer Mischung aus 75 ml Aethanol und 25 ml 12n-Salzsäure (0,3 Mol) 1 Stunde lang unter Rühren rückfließend erhitzt. Es entstand ein Niederschlag, der nach dem Erkalten abfiltriert, mit Aethanol gewaschen und aus DMFA umkristallisiert wurde. Es entstanden nahezu farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 228-230° (Zersetzung).

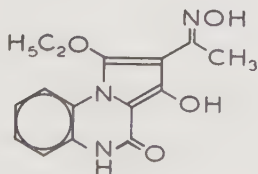
Ausbeute: 4,4 g (76% d.Th.)

$C_{15}H_{14}N_2O_4$  (286,293)

Ber.: C 62,93    H 4,93    N 9,79

Gef.: C 62,92    H 5,12    N 10,01

Oxim des 2-Acetyl-1-aethoxy-3,4-dihydroxy-pyrrolo[1,2-a]chin-oxalins (100)



2,86 g **98** (0,01 Mol) wurde in wenig DMFA in der Wärme gelöst und eine Lösung von 2,78 g Hydroxylamin-hydrochlorid (0,04 Mol)

in 16 ml 10proz. Natronlauge (0,04 Mol) hinzugesetzt. Es entstand sofort ein farbloser Niederschlag. Die Mischung wurde 30 Minuten lang unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und zweimal aus DMFA umkristallisiert. Es entstand ein nahezu farbloses Kristallpulver vom Schmelzpunkt 255-260° (Zersetzung)

Ausbeute: 1,9 g (63% d.Th.)

$C_{15}H_{15}N_3O_4$  (301,309)

Ber.: C 59,79    H 5,02    N 13,95

Gef.: C 59,76    H 5,01    N 13,88

## Lebenslauf

Am 15. Dezember 1936 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Hermann Bachmann und seiner Ehefrau Helene geb. Wiegand in Hannover geboren. Von 1943 bis 1951 besuchte ich die Grundschulen in Northeim/Han. und Beuren/Eichsfeld. 1951 trat ich in die Internatsschule St. Ludwig in Vlodrop/Limburg (Holland) ein. Von 1956 an besuchte ich das Burggymnasium in Essen, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Engel-Apotheke in Essen-Borbeck bestand ich 1960 die pharmazeutische Vorprüfung in Düsseldorf. Im Sommersemester 1963 begann ich an der Technischen Universität Berlin das Studium der Pharmazie, das ich im Sommersemester 1964 an der Freien Universität Berlin fortsetzte und im Mai 1966 mit der Staatsprüfung abschloss. Am 1. November 1966 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Eiden mit der vorliegenden Dissertation. Seit dieser Zeit war ich als wissenschaftlicher Hilfsassistent beschäftigt. Seit dem 1. Februar 1969 verwalte ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.





